

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial



**CÁNCER DE LENGUA EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA
DE MADRID: EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA Y ANÁLISIS
DE SUPERVIVENCIA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Ana Isabel García Kass

Bajo la dirección de los doctores

Vicente Domínguez Rojas
Juan Antonio García Núñez

Madrid, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA BUCOFACIAL



TESIS DOCTORAL

**“CÁNCER DE LENGUA EN LA COMUNIDAD
AUTÓNOMA DE MADRID: EPIDEMIOLOGÍA
DESCRIPTIVA Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA”**

ANA ISABEL GARCÍA KASS

Madrid, 2012

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA BUCOFACIAL



TESIS DOCTORAL

**“CÁNCER DE LENGUA EN LA COMUNIDAD
AUTÓNOMA DE MADRID: EPIDEMIOLOGÍA
DESCRIPTIVA Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA”**

ANA ISABEL GARCÍA KASS

DIRECTORES:

Prof. Dr. D. VICENTE DOMÍNGUEZ ROJAS

Prof. Dr. D. JUAN ANTONIO GARCÍA NÚÑEZ



Servicio Madrileño de Salud

Oficina Regional
de Coordinación Oncológica

 **Comunidad de Madrid**

SOLICITUD DE CESIÓN DE BASE DE DATOS DE

Doña Ana Isabel Garcia Kass con domicilio en calle Ganímedes, 9. 28023 Madrid con DNI 14.310.373 A Licenciado en Odontología.

SOLICITA

Información de la Base de Datos del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer de la Comunidad de Madrid, correspondiente a la localización tumoral lengua.

FINALIDAD

Realización de Tesis Doctoral

COMPROMISOS ADOPTADOS POR EL DESTINATARIO DE LA CESIÓN

De conformidad con lo previsto en el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13-12-1999, de protección de datos de carácter personal y en particular en lo referido a las medidas de seguridad de los ficheros automatizados, los trabajos que se realicen con los datos facilitados así como su codificación y/o modificación de los registros que se faciliten se realizarán garantizando la adopción de medidas de seguridad de nivel alto. Una vez terminada su utilización, los datos serán destruidos y se facilitará a la Oficina Regional de Coordinación Oncológica certificado de su destrucción.

Los datos cedidos, que son datos disociados, no se utilizarán con finalidad diferente de la prevista, ni serán cedidos o utilizados por persona distinta de la que solicita esta disponibilidad, ajustándose en todo caso su tratamiento a las previsiones contenidas tanto en el referido Real Decreto 994/1999, con en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Provisional.

En el caso de publicación o difusión de los datos o sus resultados, se debe citar el origen de los mismos de forma clara y diferenciada.

Madrid, 4 de febrero de 2010.

EL SOLICITANTE.

Fdo.:



AUTORIZA

El responsable del fichero

Fdo. Andrés González Navarro

Oficina Regional Coordinación Oncológica

Oficina Regional De Coordinación Oncológica
Plaza Carlos Trias Bertrán 7, 7º 28020 Madrid
Tel.: 91 4265912 Fax:91 4265913
e-mail: andres.gonzalez@salud.madrid.org

CEIC Hospital Clínico San Carlos

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICADra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos**CERTIFICA**

Que el proyecto de investigación titulado **"Expresión de la proteína de choque térmico HSP27 en carcinoma de células escamosas de lengua"** con código interno nº 12/225-E del que es Investigador Principal el **Dr. Juan Antonio García Núñez** de la Facultad de Odontología, Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial, de la Universidad Complutense de Madrid, ha sido estudiado por este Comité, no habiéndose realizado objeción alguna al mismo.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto.

Lo que firmo en Madrid, a 24 de mayo de 2012

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

En el presente trabajo de investigación se ha llevado a cabo un estudio epidemiológico en el que se ha examinado el cáncer de lengua móvil en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid, realizando un análisis descriptivo y un posterior análisis de supervivencia.

De forma adicional y con el propósito de optar al Doctorado Europeo, se realizó una estancia de tres meses en el Laboratorio de Patología Oral y Maxilofacial de la *Section de Médecine Dentaire de l'Université de Genève* (Section de Médecine Dentaire, Faculté de Médecine, Université de Genève, rue Barthélemy-Menn 19, 1205 Genève, Suisse), en la que se desarrolló una línea de investigación sobre la proteína de choque térmico Hsp27 y su expresión en el cáncer de lengua. Dicho estudio inmunohistoquímico se efectuó bajo la dirección del profesor Tommaso Lombardi, director del citado servicio.

ESTRUCTURA GENERAL

1.- PARTE I.....

Cáncer de lengua en la Comunidad Autónoma de Madrid:
epidemiología descriptiva y análisis de supervivencia.

2.- PARTE II.....

Expression of heat-shock protein 27 in tongue squamous cell
carcinoma and its association with the pattern of invasion.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA BUCOFACIAL



**“CÁNCER DE LENGUA EN LA COMUNIDAD
AUTÓNOMA DE MADRID: EPIDEMIOLOGÍA
DESCRIPTIVA Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA”**

TESIS DOCTORAL:

ANA ISABEL GARCÍA KASS

DIRECTORES:

Prof. Dr. D. VICENTE DOMÍNGUEZ ROJAS

Prof. Dr. D. JUAN ANTONIO GARCÍA NÚÑEZ

Madrid, 2012



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA BUCOFACIAL**

**UNIVERSITÉ DE GENÈVE
FACULTÉ DE MÉDECINE
SECTION DE MÉDECINE DENTAIRE**

**“EXPRESSION OF HEAT-SHOCK PROTEIN 27 IN
TONGUE SQUAMOUS CELL CARCINOMA AND ITS
ASSOCIATION WITH THE PATTERN OF INVASION”**

ANA ISABEL GARCÍA KASS

DIRECTORS:

Prof. Dr. D. VICENTE DOMÍNGUEZ ROJAS

Prof. Dr. D. JUAN ANTONIO GARCÍA NÚÑEZ

SUPERVISED BY:

TOMMASO LOMBARDI (MD and Med Dent PhD)

Madrid, 2012

«Ὁ βίος βραχύς, ἡ δὲ τέχνη μακρὴ, ὁ δὲ καιρὸς ὀξύς, ἡ δὲ πείρα σφαλερὴ, ἡ δὲ κρίσις
χαλεπή».

Ἱπποκράτης ὁ Κῷος

«La vida es breve; el arte, largo; la ocasión, fugaz; la experiencia, engañosa; el juicio,
difícil.»

Hipócrates de Cos, Aforismos, I, 1

A mis padres.

A la memoria de Charly.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3
SITUACIÓN DEL PROBLEMA.....	4
ANATOMÍA, HISTOLOGÍA, FISIOLÓGÍA E HISTOPATOLOGÍA.....	8
Anatomía, histología y fisiología.....	8
Histopatología.....	13
ETIOPATOGENIA.....	17
FACTORES DE RIESGO.....	19
Tabaco.....	19
Alcohol.....	21
Traumatismos.....	22
Candidiasis.....	22
Deficiencias nutricionales.....	23
Genética.....	23
Infecciones víricas.....	23
Sífilis.....	26
FACTORES DE PROTECCIÓN.....	27
Higiene oral.....	27
Dieta y nutrición.....	27
DIAGNÓSTICO.....	28
ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE LENGUA.....	30
Sistema TNM.....	30

Sistema LRD.....	32
FACTORES PRONÓSTICO.....	33
TRATAMIENTO.....	35
Cirugía convencional.....	35
Cirugía láser.....	37
Radioterapia.....	37
Quimioterapia.....	39
Terapia fotodinámica.....	40
Reconstrucción.....	40
INMUNOLOGÍA.....	41
PROTEÍNAS DE CHOQUE TÉRMICO.....	44
Proteína de choque térmico Hsp27.....	45
OBJETIVOS.....	49

.....

SUJETOS Y MÉTODOS, RESULTADOS Y DISCUSIÓN (PARTE I)

SUJETOS Y MÉTODOS.....	52
DEL SISTEMA DE INTERCAMBIO DE DATOS DE CÁNCER.....	53
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.....	54
VARIABLES UTILIZADAS.....	54
Variables que proporciona el SIDC.....	54
Variables modificadas/transformadas.....	64
TRATAMIENTO ESTADÍSTICO.....	69
Estadística descriptiva.....	69

Estadística analítica.....	69
Análisis de supervivencia.....	70
Análisis de COX.....	71
RESULTADOS.....	73
EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA.....	74
<i>CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.....</i>	<i>74</i>
Edad.....	75
Sexo.....	78
Edad y sexo.....	79
<i>CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR.....</i>	<i>81</i>
Histología.....	81
Histología y edad.....	83
Histología y sexo.....	86
Extensión tumoral.....	87
Extensión tumoral: evolución en el periodo de estudio.....	88
Extensión y edad.....	88
Extensión y sexo.....	91
Extensión e histología.....	92
Localización tumoral.....	94
Localización y edad.....	95
Localización y sexo.....	96
Localización e histología.....	97
Localización y extensión.....	98
Tumores primarios múltiples.....	99
<i>CARACTERÍSTICAS DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.....</i>	<i>102</i>

Procedencia de los diagnósticos y tratamientos. Base del diagnóstico.....	102
Tratamiento.....	102
Secuencia de tratamientos. Actitud terapéutica.....	102
Tratamiento y edad.....	105
Tratamiento y sexo.....	107
Tratamiento e histología.....	107
Tratamiento y extensión tumoral.....	108
Tratamiento y localización.....	109
Demora en el comienzo del tratamiento.....	110
MORTALIDAD.....	113
Mortalidad y periodo de estudio.....	114
Mortalidad y edad.....	115
Mortalidad y sexo.....	120
Mortalidad e histología.....	121
Mortalidad y extensión.....	122
Mortalidad y localización tumoral.....	124
Mortalidad y presencia de tumores primarios múltiples.....	125
Mortalidad y actitud terapéutica.....	126
Mortalidad y demora en el comienzo del tratamiento.....	128
MORTALIDAD PREMATURA.....	129
ANÁLISIS UNIVARIANTE DE FACTORES PRONÓSTICO.	
SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA O DEBIDA A LA PROGRESIÓN	
TUMORAL.....	130
Supervivencia y edad.....	132
Supervivencia y sexo.....	134
Supervivencia e histología.....	135

Supervivencia y extensión tumoral.....	136
Supervivencia y localización del tumor.....	137
Supervivencia y tumores primarios múltiples.....	138
Supervivencia y actitud terapéutica.....	139
Supervivencia y demora en el comienzo del tratamiento.....	141
ANÁLISIS MULTIVARIANTE: FACTORES PRONÓSTICO INDEPENDIENTES DE LA EXPECTATIVA DE VIDA. REGRESIÓN DE COX.....	142
Primer modelo de regresión de COX.....	142
Segundo modelo de regresión de COX.....	144
DISCUSIÓN.....	147
DE LOS REGISTROS DE TUMORES.....	148
EUROCARE.....	149
Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer de la Comunidad de Madrid.....	153
DEL CONCEPTO DE LENGUA.....	154
DE LOS RESULTADOS.....	155
<i>CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.....</i>	<i>155</i>
Edad.....	155
Sexo.....	158
Edad y sexo.....	158
<i>CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR.....</i>	<i>159</i>
Histología.....	159
Extensión tumoral.....	160
Extensión y edad.....	162
Extensión y sexo.....	163
Localización tumoral.....	163

Localización y edad.....	166
Localización y sexo.....	166
Localización y extensión.....	166
Tumores primarios múltiples.....	167
<i>CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO.....</i>	<i>170</i>
<i>MORTALIDAD.....</i>	<i>174</i>
<i>SUPERVIVENCIA.....</i>	<i>177</i>
Supervivencia y edad.....	181
Supervivencia y sexo.....	184
Supervivencia y extensión tumoral.....	185
Supervivencia y localización del tumor.....	187
Supervivencia y tumores primarios múltiples.....	189
Supervivencia y actitud terapéutica.....	189
Supervivencia y demora en el comienzo del tratamiento.....	192



SUJETOS Y MÉTODOS, RESULTADOS Y DISCUSIÓN (PARTE II)

PATIENTS AND METHODS.....	196
<i>TISSUE SPECIMENS.....</i>	<i>196</i>
<i>HISTOPATHOLOGICAL GRADING.....</i>	<i>196</i>
<i>IMMUNOHISTOCHEMISTRY.....</i>	<i>197</i>
<i>IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION OF HSP27 EXPRESSION.....</i>	<i>197</i>
<i>STATISTICAL ANALYSIS.....</i>	<i>198</i>

RESULTS.....	199
HSP27 STAINING PATTERN IN NORMAL ORAL MUCOSA.....	199
HSP27 STAINING PATTERN IN CENTRAL/SUPERFICIAL TUMOUR AREAS AND AT THE INVASIVE FRONT.....	200
HSP27 STAINING PATTERN AND ITS ASSOCIATION WITH CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES.....	201
DISCUSSION.....	204
.....	
CONCLUSIONES.....	207
BIBLIOGRAFÍA.....	209
ANEXOS.....	227
ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS.....	228

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Categorías TNM agrupadas por estadios. Lengua oral.....	31
Tabla 2. Estadificación cáncer lengua: correspondencia entre el sistema de estadificación TNM y el LRD, empleado en el estudio	59
Tabla I. Distribución de casos según tipo histológico CIE-O3.....	81
Tabla II. Distribución de casos por grupos histológicos (CIE-O3).....	82
Tabla III. Distribución de casos de CCE según subgrupos histológicos.....	82
Tabla IV. Distribución de casos por histologías agrupadas.....	83
Tabla V. Distribución de los grupos histológicos en función de la edad.....	84
Tabla VI. Razón de sexo para cada tipo histológico.....	86
Tabla VII. Distribución de los grupos histológicos en cada estadio tumoral.....	92
Tabla VIII. Distribución de frecuencias de casos de CCE y extensión tumoral.....	94
Tabla IX. Localización del tumor.....	94
Tabla X. Distribución del número de casos según localización en menores y mayores de 65 años.....	96
Tabla XI. Razón de sexo por localizaciones.....	96
Tabla XII. Distribución del número de casos según localización en TPM y noTPM.....	100
Tabla XIII. Distribución y porcentaje de TPM agrupados en cada tipo histológico.....	101

Tabla XIV. Diagnósticos en centros SIDC y no SIDC.....	102
Tabla XV. Secuencia terapéutica.....	103
Tabla XVI. Actitud terapéutica.....	104
Tabla XVII. Desglose de la secuencia terapéutica.....	105
Tabla XVIII. Distribución status vital.....	113
Tabla XIX. Tasa de letalidad en función de la edad, menores y mayores de 65 años.....	117
Tabla XX. Distribución de número y porcentaje de fallecidos en decenios (SEER).....	119
Tabla XXI. Tasa de letalidad en función de la edad, menores y mayores de 65 años.....	119
Tabla XXII. Tasa de letalidad en función del sexo.....	120
Tabla XXIII. Tasa de letalidad en función de los grupos histológicos.....	122
Tabla XXIV. Tasa de letalidad según la extensión tumoral.....	123
Tabla XXV. Tasa de letalidad según la localización tumoral.....	125
Tabla XXVI. Tasa de letalidad según presencia o ausencia de tumores primarios múltiples.....	126
Tabla XXVII. Tasa de letalidad según actitud terapéutica.....	128
Tabla XXVIII. Tasa de letalidad según la demora en el comienzo del tratamiento.....	129
Tabla XXIX. Tabla de supervivencia global del cáncer de lengua.....	131
Tabla XXX. Supervivencia en menores y mayores de 65 años.....	132
Tabla XXXI. Supervivencia en los tres grupos de edad.....	133
Tabla XXXII. Supervivencia por sexos.....	134

Tabla XXXIII. Supervivencia por histologías.....	135
Tabla XXXIV. Supervivencia según extensión tumoral.....	136
Tabla XXXV. Supervivencia según localización.....	138
Tabla XXXVI. Supervivencia por tumores primarios múltiples.....	139
Tabla XXXVII. Supervivencia según el tratamiento.....	140
Tabla XXXVIII. Supervivencia según la demora terapéutica.....	141
Tabla XXXIX. Supervivencia causa específica: 7 variables en la ecuación.....	144
Tabla XL. Supervivencia cáncer de lengua: 6 variables en la ecuación.....	145
Tabla XLI. Registros de tumores españoles que participaron en EUROCARE-4 con la población media en 1995-1999 y porcentaje de cobertura nacional.....	151
Tabla XLII. Estadio del tumor lingual en los distintos grupos etarios, según las distintas fuentes, en porcentajes.....	162
Tabla XLIII. Supervivencia acumulada a los 5 años en las distintas localizaciones. Distribución por estadios en las localizaciones tumorales, en porcentajes.....	188
Tabla XLIV. Distribuciones de frecuencias (y porcentajes) de células Hsp27-positivas en carcinomas de células escamosas de lengua móvil.....	200
Tabla XLV. Distribuciones de frecuencias (y porcentajes) de células tumorales con diferentes intensidades de tinción para Hsp27 en carcinomas de células escamosas de lengua móvil.....	200

Tabla XLVI. Asociación entre la expresión de Hsp27 y las	
características clinicopatológicas.....	201

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución del número de casos a lo largo del estudio.....	74
Gráfico 2. Casos diagnosticados por grupos de edad en quinquenios.....	75
Gráfico 3. Casos diagnosticados por grupos de edad en decenios según la agrupación etaria establecida por el SEER.....	75
Gráfico 4. Distribución de los casos diagnosticados en tres grupos de edad.....	76
Gráfico 5. Evolución de las proporciones entre los tres grupos de edad a lo largo del periodo de estudio.....	76
Gráfico 6. Número de casos en función de la edad.....	77
Gráfico 7. Número de casos en función de la edad hasta 65 años.....	77
Gráfico 8. Número de casos en función de la edad en mayores de 65 años.....	78
Gráfico 9. Distribución del número de casos por sexos para cada periodo.....	79
Gráfico 10. Edad media de los pacientes según el sexo.....	79
Gráfico 11. Distribución del número de casos de mayores y menores de 65 años en cada sexo.....	80
Gráfico 12. Distribución del número de casos en los tres grupos de edad, por sexos...80	
Gráfico 13. Edad media de los pacientes con cáncer lingual en función de la histología.....	83
Gráfico 14. Distribución, en porcentajes, de los diferentes tipos histológicos por grupos de edad en decenios.....	84
Gráfico 15. Distribución de frecuencias de los grupos de edad en decenios en cada tipo histológico.....	85
Gráfico 16. Distribución de porcentajes de hombre/mujer en cada tipo histológico. ...86	
Gráfico 17. Porcentaje de cada tipo histológico en función del sexo.....	87

Gráfico 18. Distribución del estadio al diagnóstico, en porcentajes.....	87
Gráfico 19. Distribución del estadio al diagnóstico a lo largo de los años del estudio (en porcentajes).....	88
Gráfico 20. Edad media de los pacientes en función de las diferentes extensiones al diagnóstico del cáncer lingual.....	89
Gráfico 21. Distribución del estadio al diagnóstico, en porcentajes, en menores y mayores de 65 años.....	89
Gráfico 22. Distribución del estadio al diagnóstico en porcentajes, en función de la edad en tres grupos.....	90
Gráfico 23. Distribución del estadio al diagnóstico, en porcentajes en cada grupo de edad en decenios.....	91
Gráfico 24. Distribución de frecuencias de los sexos en función del estadio.....	91
Gráfico 25. Distribución del estadio al diagnóstico, por sexos (en porcentajes).....	92
Gráfico 26. Distribución de la extensión tumoral en función de la histología.....	93
Gráfico 27. Edad media de los pacientes con cáncer de lengua en función de la localización tumoral.....	95
Gráfico 28. Distribución de las localizaciones anatómicas en cada grupo histológico.....	97
Gráfico 29. Distribución de los tipos histológicos en cada localización anatómica, en porcentajes.....	98
Gráfico 30. Distribución de la extensión tumoral en cada localización anatómica, en porcentajes.....	99
Gráfico 31. Presencia de tumores primarios múltiples.....	99
Gráfico 32. Edad media de los pacientes según los principales tratamientos recibidos.....	106

Gráfico 33. Distribución en porcentaje de los tratamientos en menores y mayores de 65 años.....	106
Gráfico 34. Distribución en porcentaje de los tratamientos por sexo.....	107
Gráfico 35. Distribución en porcentajes de los tratamientos según el tipo histológico.....	108
Gráfico 36. Distribución de los tratamientos en cada estadio tumoral, en %.....	108
Gráfico 37. Distribución de las extensiones tumorales en cada opción terapéutica, en porcentajes.....	109
Gráfico 38. Distribución, en porcentajes, de los tratamientos en cada localización....	110
Gráfico 39. Retraso en el comienzo del tratamiento en función de la localización, en porcentajes.....	111
Gráfico 40. Estado vital de nuestra población a lo largo del periodo de estudio, en porcentajes.....	114
Gráfico 41. Evolución de las causas de muerte a lo largo del periodo de estudio, en porcentajes.....	115
Gráfico 42. Edad media de los pacientes vivos y fallecidos por las distintas causas.....	116
Gráfico 43. Causa de muerte en menores y mayores de 65 años, en porcentajes.....	117
Gráfico 44. Distribución de las causas de muerte por quinquenios.....	118
Gráfico 45. Distribución de porcentajes de causas de muerte en función del sexo.....	120
Gráfico 46. Distribución de las causa de muerte en cada grupo histológico.....	121
Gráfico 47. Distribución de porcentajes de causas de muerte en cada estadio tumoral.....	123
Gráfico 48. Distribución de porcentajes de causa de muerte en cada localización.....	124
Gráfico 49. Distribución de porcentajes de causas de muerte en cada categoría	

de TPM.....	126
Gráfico 50. Distribución de causas de muerte, en porcentajes, en cada tratamiento.....	127
Gráfico 51. Distribución de causas de muerte, en porcentajes, según retraso en el comienzo del tratamiento.....	129
Gráfico 52. Supervivencia específica del cáncer de lengua en días.....	131
Gráfico 53. Supervivencia en menores y mayores de 65 años.....	132
Gráfico 54. Supervivencia por sexos.....	134
Gráfico 55. Supervivencia según histología.....	135
Gráfico 56. Supervivencia según extensión tumoral.....	136
Gráfico 57. Supervivencia según localización.....	137
Gráfico 58. Supervivencia por tumores primarios múltiples.....	138
Gráfico 59. Supervivencia según el tratamiento.....	140
Gráfico 60. Supervivencia según la demora terapéutica.....	141
Gráfico 61. Distribución por grupos etarios, en porcentajes, según las distintas fuentes.....	156
Gráfico 62. Estadio del tumor lingual según las distintas fuentes, en porcentajes.....	161
Gráfico 63. Tasa de letalidad del cáncer de lengua en los distintos grupos etarios (en decenios) de nuestra población, 1990-2008, en porcentajes.....	175
Gráfico 64. Tasa de mortalidad específica por cada 100.000 habitantes en 2008 en España para el cáncer de lengua. Instituto Nacional de Estadística.....	175
Gráfico 65. Distribución en porcentajes de las muertes por progresión tumoral según SEER 2002-2006 y nuestra serie 1990-2008.....	176
Gráfico 66. Cáncer de cabeza y cuello: supervivencia relativa (%) por localización, mayores de 20 años en 12 áreas del SEER 1988-2001.....	179

Gráfico 67. Asociación entre la intensidad de tinción de Hsp27 en el

frente de invasión y el patrón de invasión.....202

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Dorso de la lengua.....	8
Figura 2. Vientre de la lengua.....	9
Figura 3. Drenaje linfático de la lengua.....	12
Figura 4. Fuerzas inmunoestimuladoras e inmunosupresoras en el microambiente tumoral.....	43
Figura 5. Áreas de la cavidad oral recubiertas por epitelio queratinizado, no queratinizado y especializado.....	165
Figura 6. Inmunohistoquímica de mucosa oral sana para la expresión de Hsp27.....	199
Figura 7. Inmunohistoquímica de CCE de lengua móvil para la expresión de Hsp27. Reactividad intensa (+++) en el frente de invasión (G2).....	202
Figura 8. Inmunohistoquímica de CCE de lengua móvil para la expresión de Hsp27. Frente de invasión (G3).....	203
Figura 9. Inmunohistoquímica de CCE de lengua móvil para la expresión de Hsp27. Frente de invasión (G4).....	203

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer al Profesor Dr. D. Juan Antonio García Núñez la paciencia que ha tenido con esta singular doctoranda, así como por el ejemplo de toda una vida dedicada a la clínica, la docencia y la investigación, siempre con entusiasmo, sensatez, espíritu crítico, claridad de ideas y honestidad.

Quisiera agradecer al Profesor Dr. D. Vicente Domínguez Rojas por haber confiado en que algún día este trabajo vería la luz, por haberme iniciado en el tan necesario como a veces incomprendido método epidemiológico, así como por su rigurosidad científica, dedicación y calidad humana.

Agradecer también al Dr. D. Andrés González Navarro, por haber facilitado la base de datos correspondiente al cáncer de lengua, sin la cual este proyecto nunca habría llegado a buen puerto.

A la Dra. Dña. Adelaida África Domínguez Gordillo, por haber iniciado en el año 2006 la línea de investigación que ha dado como fruto varias tesis doctorales, entre ellas la presente.

Al Dr. D. Tommaso Lombardi, a la Dra. Dña. Carla Martinelli-Kläy y al Dr. D. Roger Küffer, por haberme acogido en la Universidad de Ginebra casi como a una hija, y por todo lo que me han enseñado no solo en el terreno profesional sino también en el humano.

Al Dr. D. Felipe Llanes y al Dr. D. Marcial García Rojo, por haberme proporcionado el material que me ha permitido adentrarme en el apasionante mundo de la patología oral.

A mi madre, principal sufridora de esta tesis, por la infinita paciencia que ha tenido con los dos. A mi padre, por haber aprendido a respetar mi ritmo. A ambos, por ser mi tierra firme.

A Virginia, por compartir conmigo la ilusión por la patología oral.

A mi familia y amigos, ya que en todo este tiempo nunca me ha faltado su apoyo, por su enorme comprensión, con la ilusión de recuperar el tiempo robado que ha sido necesario para escribir este proyecto.

INTRODUCCIÓN

SITUACIÓN DEL PROBLEMA

El programa GLOBOCAN, de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC, International Agency for Research on Cancer), estima que en el año 2002 hubo 10,9 millones de casos nuevos de cáncer a nivel mundial, 6,7 millones de muertes por cáncer y 24,6 millones de personas viviendo con dicha enfermedad (1).

El cáncer provoca más fallecimientos que el SIDA, la malaria y la tuberculosis juntas. La Organización Mundial de la Salud, prevé que sin una acción inmediata, las muertes por cáncer a nivel global se incrementarán hasta cerca de un 80% en 2030 (2).

En 2008 se contabilizaron 263.020 nuevos casos de cáncer de la cavidad oral a nivel mundial y 127.654 fallecimientos (3).

La estimación para 2011 en EEUU es de 39.400 nuevos casos y 7.900 fallecimientos de cáncer de la cavidad oral y la faringe (4).

Las tasas más elevadas de cáncer oral se encuentran en países en vías de desarrollo tales como los del sur y sudeste asiático, donde la cavidad oral suele ser el sitio más común donde asientan los tumores (5).

Asimismo, según el programa *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), registro de cáncer poblacional de Estados Unidos, la media de años de vida perdidos por persona fallecida por cáncer oral y de faringe, en el año 2006 fue de 17,1 (6).

No obstante, el cáncer oral representa el quinto puesto dentro de las neoplasias que han disminuido su incidencia en el periodo 1997-2006, precedido por el cáncer de colon y de recto, mama, ovario y estómago (7).

Esta disminución de la incidencia del cáncer oral, según SEER, entre el año 1997 y 2006, cuantificada mediante el cambio porcentual anual (*Annual Percentage Change*, “APC”), ha sido de -1,5 (tasas por 100.000 habitantes y ajustadas por edades a la población estándar de Estados Unidos en 2006) (7).

De igual forma, tras cuatro décadas de incrementos constantes, la mortalidad por cáncer oral en hombres ha comenzado a descender desde finales de la década de 1980 en la mayoría de los países de Europa occidental, a pesar de que se registraron algunas tendencias de incremento en países como Bélgica, Dinamarca, Grecia, Portugal o Escocia (8).

En contraste con estas tendencias encontradas en países de Europa occidental, la mortalidad por cáncer oral en hombres ha continuado elevándose hasta la mitad de la década de 1990 en la mayoría de los países del centro y este de Europa, alcanzando tasas muy elevadas en países como Hungría, Eslovaquia, Eslovenia y la Federación Rusa (8).

Con respecto a las mujeres europeas, las tasas de mortalidad por cáncer oral permanecen bajas, a pesar de que se observó un incremento constante durante las décadas de 1980 y 1990 en muchos países. Las tasas en algunos países (Hungría, Bélgica, Dinamarca y Eslovaquia) han alcanzado niveles relativamente elevados, especialmente en mujeres de mediana edad, reflejando los patrones de consumo de tabaco y alcohol en estos grupos poblacionales (8).

En España, la tasa de mortalidad por cáncer oral y de faringe en el año 2000, fue de 6,33 por 100,000 hombres. La tasa de mortalidad más elevada por dichos tipos de cáncer durante ese año en la UE correspondió a Hungría (21,09 por 100,000 hombres), que contrastó con la más baja, encontrada en Suecia (2,03 por 100,000 hombres) (9).

Cabe destacar que durante ese mismo año la tasa de mortalidad por cáncer oral y de faringe entre las mujeres españolas fue una de las más bajas dentro de la UE, con 0,79 muertes por 100,000 mujeres, solamente superada por Letonia (0,57 por 100,000 mujeres). Estos datos contrastan con los observados en Hungría, con una tasa de 3,00 por 100,000 mujeres (9).

Los epidemiólogos generalmente consideran los cánceres de lengua, encía, suelo y otras zonas de la boca y faringe como un único grupo al que se refieren como cáncer oral. Sin embargo, existen algunas diferencias entre estos cánceres en términos epidemiológicos. Los cánceres de labio, tienen características epidemiológicas muy distintas a las de los cánceres orales y normalmente se consideran por separado (10).

El cáncer de lengua móvil es la neoplasia más común de la cavidad oral (10-12). Clínicamente, constituye exclusivamente la categoría de cáncer de lengua, ya que los tumores de la base de la lengua, que tienen un comportamiento clínico distinto, se consideran tumores orofaríngeos, tal y como se muestra en el sistema de estadificación TNM (13).

En EEUU, entre los casos diagnosticados de cáncer de lengua entre 2002-2006, se observó una incidencia de 2,8 por 100.000 habitantes/año, siendo el cambio porcentual anual de la incidencia de cáncer de lengua entre los años 1975 y 1999 de 0,4, y entre 1999 y 2006 de 2,0. Esto quiere decir que en ambos periodos de tiempo se ha producido un incremento en la incidencia de la enfermedad (14).

Siguiendo con los datos del SEER, y teniendo en cuenta que se incluye, además de la parte móvil de la lengua, su base, entre los pacientes diagnosticados en 2002-2006 se encontró una tasa de mortalidad de 0,6 por 100.000 habitantes/año. En este caso, el cambio porcentual anual de la mortalidad de cáncer de lengua en los periodos 1975-1989, 1989-1999, y 1999-2006 es negativo, de -1,6, -2,3 y -0,4, respectivamente, lo cual implica una disminución de la mortalidad (14).

El programa SEER estimó para 2009 10.530 diagnósticos de cáncer de lengua en EEUU (7.470 hombres y 3.060 mujeres) y 1.910 fallecimientos por dicha enfermedad en ese mismo año. Basándose en las tasas de 2004-2006, 0,29% de los hombres y mujeres nacidos hoy serán diagnosticados de cáncer de lengua en algún momento de su vida. Esta cifra también se puede expresar como que 1 de cada 348 hombres y mujeres serán diagnosticados de cáncer de lengua a lo largo de su vida. En ocasiones, es más útil conocer la probabilidad de desarrollar cáncer de lengua entre dos grupos de edad, por ejemplo, 0,23% de los hombres desarrollarán cáncer de lengua entre su 50º y 70º cumpleaños en comparación con el 0,08% de las mujeres (14).

La estimación para 2011 en EEUU fue de 12.060 nuevos casos (8.560 hombres y 3.500 mujeres), y 2.030 fallecimientos (1.320 hombres y 710 mujeres) de cáncer de lengua (4).

Teniendo en cuenta la etnia, la mayor parte de los casos de cáncer de lengua diagnosticados entre 1988 y 2001 en EEUU, se dan en la población blanca (82,5%), en

contraste con los casos encontrados en la población negra, tan solo un 10,5%, y en otras razas, un 7,1% (10).

Al igual que otros países del sudeste asiático, Taiwán es un país consumidor de nuez de betel, con la diferencia de que este producto no se mezcla con tabaco, como ocurre en otras áreas. En Taiwán se ha observado, en los últimos años, un incremento significativo de la incidencia de cáncer orofaríngeo, concretamente de cáncer de lengua. La incidencia del cáncer lingual entre los hombres entre los años 1979-1983 fue de 1,35 por 100,000 habitantes, y entre los años 1994-1996 fue de 4,25. También se observó un incremento en estas tasas entre las mujeres, siendo en esos mismos periodos de 0,46 y 0,72 por 100,000 habitantes (15).

En Europa, según datos de la IARC (Internacional Agency for Research on Cancer) la incidencia del cáncer de lengua (incluyendo base) entre los hombres oscila entre 0,8/100.000 hombres en Polonia hasta un máximo de 8/100.000 hombres en el Bajo Rin francés. En España, el mínimo lo vamos a encontrar en Albacete, con 2,1 por cada 100.000 hombres, frente al máximo de 5,2/100.000 en Asturias (16).

La incidencia del cáncer de lengua móvil en Finlandia ajustada para la edad a la población mundial entre los años 1953-1994 fue de 0,59 por 100,000 habitantes, siendo mayor entre los hombres (0,69) que entre las mujeres (0,51) (17).

Los datos del Instituto Nacional de Estadística correspondientes al año 2008 muestran una tasa de mortalidad específica, esto es, la proporción de personas que mueren por el cáncer lingual durante ese año en España, de 0,83/100.000 habitantes (18).

ANATOMÍA, HISTOLOGÍA, FISIOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA

ANATOMÍA, HISTOLOGÍA Y FISIOLOGÍA

La lengua ocupa la parte media del piso de la cavidad bucal y sobresale en esta cavidad. Su cara dorsal, sus bordes, su punta y la parte anterior de su cara inferior están revestidos por mucosa (donde se sitúa el órgano del gusto) y son libres en la cavidad bucal. Por el resto de su extensión, que constituye la base o la raíz de la lengua, este órgano recibe los vasos y los nervios, y se sujeta por numerosos músculos al hueso hioides, a la mandíbula, a la bóveda palatina y a la apófisis estiloides (19).

Por sus músculos la lengua está dotada de una gran movilidad, gracias a la cual interviene en la masticación, en la deglución y en la fonación (19).

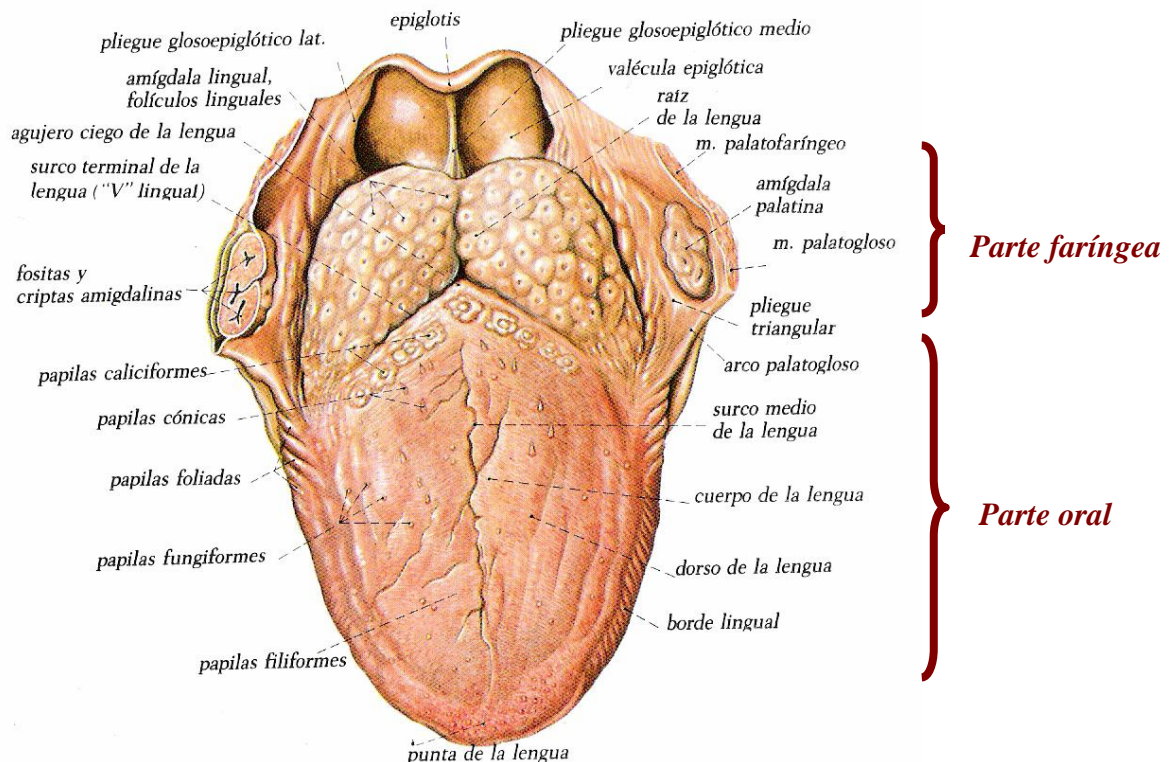


Figura 1. Dorso de la lengua (20).

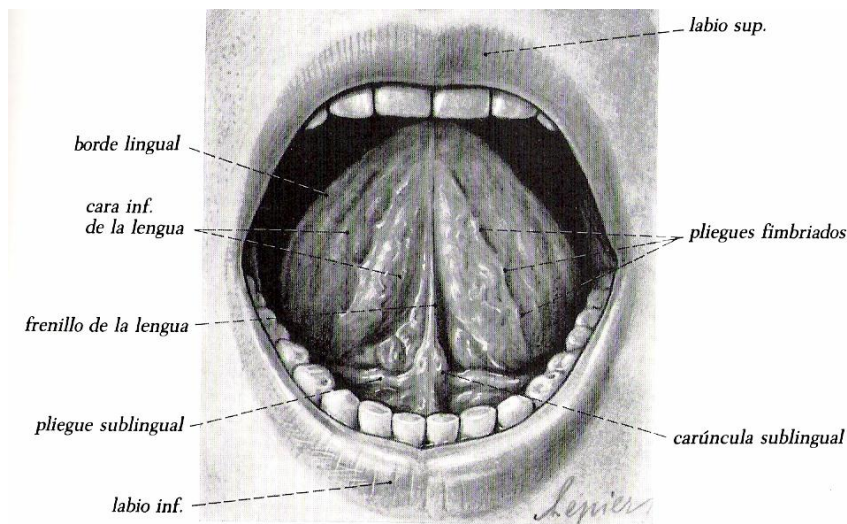


Figura 2. Vientre de la lengua (20).

CONFIGURACIÓN EXTERNA. La parte libre de la lengua presenta dos caras, dos bordes y un vértice o punta.

La **cara superior o dorsal** está dividida en dos partes, una anterior u oral y otra posterior o faríngea, por un surco en forma de V abierto hacia delante llamada *surco terminal*.

La parte oral de la cara superior de la lengua mira hacia arriba. La recubre una mucosa espesa, densa, muy adherente a la musculatura subyacente. Esta mucosa presenta, en toda su extensión, pequeñas eminencias muy cercanas entre sí, las papilas linguales, que de acuerdo con su forma, se dividen en filiformes, fungiformes y caliciformes (19).

La mucosa de la superficie dorsal es especializada. El epitelio es grueso, paraqueratinizado, estratificado y escamoso (21).

La parte faríngea de la cara dorsal de la lengua es casi vertical y mira hacia la faringe (19). La mucosa que recubre esta porción de la lengua no contiene papilas verdaderas. Las prominencias que se observan a este nivel dependen de cúmulos de

nódulos linfáticos que se hallan en la *lamina propria* por debajo del epitelio. Una disposición de este tipo, es decir, un epitelio estratificado escamoso en estrecha relación con nódulos linfáticos, recibe el nombre de tejido amigdalino, y en este caso, de *amígdala lingual* (22).

Los nódulos linfáticos de la amígdala poseen centros germinativos y vasos linfáticos solo en la periferia. El epitelio estratificado escamoso no queratinizado recubre el tejido linfático y se invagina hacia el interior del órgano a diferentes niveles para formar cavidades denominadas criptas (22).

La amígdala lingual, junto con las amígdalas palatinas tubáricas y faríngeas, constituyen el *anillo linfático de Waldeyer*. Histofisiológicamente es importante por ser la primera barrera de defensa ante las infecciones que tienen a la boca como puerta de entrada. Este anillo linfático se ubica en la zona limítrofe entre la boca, las fosas nasales y la faringe. Las formaciones linfáticas tienen dos funciones bien definidas: linfopoyética y defensiva (22).

La **cara inferior o ventral** de la lengua presenta 1) un canal medio o bien una cresta media más o menos saliente; 2) un repliegue mucoso medial, el frenillo de la lengua; 3) dos anchos rodetes longitudinales, situados a ambos lados del canal medial y formados por los músculos genioglosos; 4) las venas raninas, que se transparentan bajo la mucosa; 5) finalmente, dos depresiones longitudinales, los canales laterales, que separan los rodetes musculares de los bordes laterales de la lengua (19).

La mucosa a este nivel es una mucosa de revestimiento, en la que el epitelio es fino, no-queratinizado, estratificado y escamoso. La *lamina propria* es también fina, y tiene algunas fibras elásticas, algunas glándulas salivales menores, un plexo subcapilar en la capa subpapilar y una capa reticular relativamente avascular. La submucosa es fina e irregular, puede contener grasa y pequeños vasos. Cuando no existe submucosa, la mucosa se une al tejido conectivo que rodea a la musculatura de la lengua (21).

Los **bordes laterales** de la lengua, gruesos hacia atrás, se van adelgazando y afilando de atrás hacia delante. Presentan en las cercanías de la cara dorsal las mismas características de ésta. En su extremidad posterior presentan las papilas foliadas, representadas por una serie de pequeños repliegues verticales paralelos.

El **vértice o punta de la lengua** está excavado por un surco medio por el cual el surco medial de la cara dorsal se continúa con la cresta medial de la cara inferior (19).

CONSTITUCIÓN. La lengua está constituida por un esqueleto, músculos y una mucosa.

Esqueleto. La lengua posee un armazón esquelético osteofibroso formado por 1) el hueso hioides; 2) por dos membranas fibrosas: la membrana hioglosa y el *septum* lingual.

Músculos. La musculatura de la lengua se compone de diecisiete músculos de los cuales ocho son pares y uno sólo, el lingual superior, es impar. Unos nacen de los huesos vecinos de la lengua, otros tienen su origen en la misma lengua, y finalmente, otros proceden de la musculatura de la faringe.

Mucosa. La mucosa lingual está constituida por un epitelio pavimentoso estratificado y por una dermis espesa y densa, llamada *fascia linguae*, en la cual se insertan las fibras musculares que se fijan en la mucosa lingual.

Vasos y nervios.

Las arterias para la lengua proceden sobre todo de la arteria lingual, que proporciona a la lengua una rama colateral, la dorsal de la lengua, y una de sus ramas terminales, la arteria ranina. La lengua recibe también algunas ramificaciones de la palatina inferior, rama de la facial, y de la faríngea ascendente.

La sangre venosa drena en las venas linguales profundas, satélites de la arteria lingual, y sobre todo en las venas linguales principales o raninas.

Los linfáticos de la punta de la lengua van a los ganglios submentonianos. Los del cuerpo de la lengua se dividen en vasos marginales, basales y centrales. Los vasos marginales se desprenden de los bordes de la lengua: unos, externos, pasan por fuera de las glándulas sublingual y submaxilar y van a los ganglios submaxilares; los otros, internos, descienden por dentro de estas glándulas o del hiogloso y se dirigen a los ganglios anteriores de la cadena yugular interna. Los vasos basales nacen a nivel y por detrás de las papilas caliciformes y también son tributarios de los ganglios yugulares

internos. Los vasos centrales descienden entre los dos genioglosos y van a los ganglios submaxilares y yugulares internos de uno u otro lado.

En suma, a excepción de los linfáticos de la punta, todos los de las otras partes de la lengua drenan a los ganglios submaxilares, en los ganglios yugulares internos y sobre todo en los ganglios anteriores de la cadena yugular interna, que se escalonan desde el digástrico hasta el omohioideo. Los colectores linfáticos de estos últimos ganglios terminan principalmente en un grueso elemento ganglionar, el ganglio principal, situado inmediatamente por debajo del vientre posterior del digástrico.

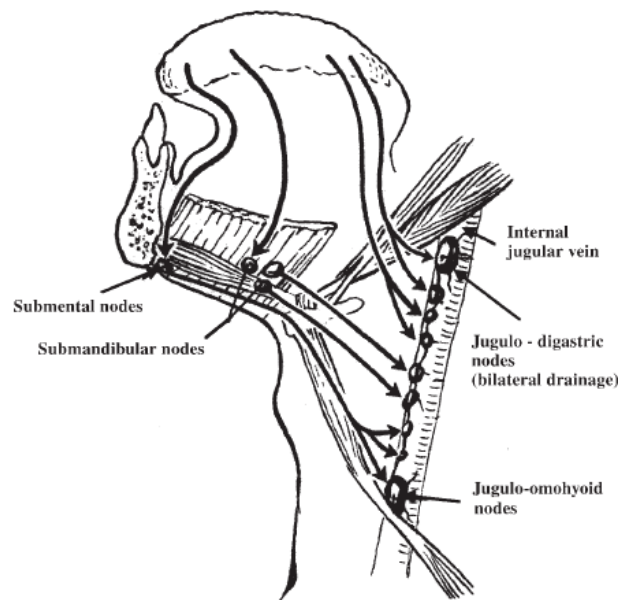


Figura 3. Drenaje linfático de la lengua (23).

Los nervios se diferencian en motores y sensitivos. Los motores, proceden de los nervios hipogloso mayor y del glossofaríngeo para el estilogloso. Los nervios sensitivos proceden de los nervios lingual, glossofaríngeo y neumogástrico. El nervio lingual, rama del maxilar inferior, inerva la mucosa por delante de la V lingual; el glossofaríngeo distribuye sus ramos terminales en las papilas caliciformes y en la mucosa situada por detrás de la V lingual; el neumogástrico da algunas ramas por el nervio laríngeo superior a la mucosa que recubre los repliegues y las fositas glossoepiglóticas (19).

HISTOPATOLOGÍA DE LA LENGUA

Lesiones y condiciones precancerosas

La clasificación elaborada en 1972 por la OMS (24) basada en criterios clínicos distingue entre:

- ***Lesión precancerosa***: tejido morfológicamente alterado en el que es más probable que se desarrolle un cáncer que en los tejidos adyacentes aparentemente normales. Incluye leucoplasia, eritroplasia y eritroleucoplasia.
- ***Condición precancerosa***: estado generalizado asociado a un riesgo significativamente elevado de desarrollar cáncer. Incluye sífilis, fibrosis oral submucosa, queilitis actínica, disfagia sideropénica y liquen plano.

Cuando se acuñaron estos términos, se consideraba que el origen de una neoplasia en la boca de un paciente con una lesión precancerosa, se correspondería con el sitio del precáncer. Por otro lado, en el caso de las condiciones precancerosas, el cáncer podría aparecer en cualquier localización anatómica de boca o faringe. En la actualidad, se sabe que la mucosa de apariencia clínicamente “normal” en un paciente que presenta una lesión precancerosa, puede tener displasia, y es por este motivo por el cual Warnakulasuriya et al. en 2007, proponen unificar los conceptos de lesión precancerosa y condición precancerosa en uno solo: “desórdenes potencialmente malignos”, para reflejar la amplia distribución anatómica de todas las presentaciones clínicas que tienen un riesgo de cáncer (25).

Un grupo de trabajo internacional que incluía especialistas en epidemiología, medicina y patología oral y biología molecular, coordinado por el Centro de Colaboración de la OMS para cáncer y precáncer oral en el Reino Unido, llegaron al consenso de que el concepto de denominar a algunos desórdenes o lesiones de la mucosa oral como “precancerosos” está basado en la evidencia de que:

- En estudios longitudinales, áreas de tejido con ciertas alteraciones en su apariencia clínica identificados en un principio como “precancerosos”, sufrieron una transformación maligna durante el seguimiento.

- Algunas de estas alteraciones, especialmente las leucoplasias y eritroplasias, se han observado en los márgenes de carcinomas orales de células escamosas.
- Una proporción de éstos puede compartir cambios morfológicos y citológicos observados en tumores de estirpe epitelial, pero sin invasión.
- Algunas de las alteraciones cromosómicas, genómicas y moleculares encontradas en cánceres orales claramente invasivos son también detectadas en dichas presuntas fases “premalignas” o “precancerosas” (25).

Los términos “precáncer”, “lesiones precursoras”, “pre maligno”, “neoplasia intraepitelial” y “potencialmente maligno” han sido utilizados en la literatura internacional para describir de forma amplia presentaciones clínicas que pueden tener el potencial de convertirse en cáncer (25). Todos ellos incluyen el concepto de un desarrollo de cáncer en múltiples pasos, pero es improbable que haya uniformidad en la forma en que se comporten determinados tejidos o pacientes.

En la actualidad, se sabe que la transición de mucosa normal a carcinoma de células escamosas (CCE) invasivo es un proceso complejo y escalonado, con una etiología multifactorial. Durante las últimas décadas, ha aumentado el interés sobre las alteraciones de la mucosa que preceden al CCE invasivo. Éste se desarrolla en varios tipos de lesiones, algunas de las cuales podrían representar diferentes pasos en la vía hacia la cancerización, o también se puede desarrollar sobre mucosa que clínicamente aparenta ser normal. Como se ha comentado con anterioridad, estas lesiones, en conjunto, se han denominado “precancerosas”, un término que los diferentes especialistas interpretan de forma distinta. De esta forma, para un ginecólogo el término “lesión precancerosa” significa la idea de “displasia” o “neoplasia intraepitelial”, (concepto histológico), mientras que para un dentista o un estomatólogo será un concepto más bien clínico, como “leucoplasia” (26).

Patología tumoral

Más del 90% de los tumores malignos de la lengua son carcinomas epidermoides. Los restantes incluyen carcinomas verrucosos y adenocarcinomas ocasionales que se originan en glándulas salivales menores de la lengua. Los sarcomas son raros; incluyen los que provienen de fibroblastos, músculo esquelético, vainas neurales y endotelio vascular, y también linfomas hodgkinianos y no hodgkinianos, que representan el espectro total de tejido conjuntivo, elementos neuroectodérmicos y tejido linfoide de los cuales deriva la lengua. Los tumores metastáticos de la lengua son raros y derivan principalmente de melanomas de la piel y carcinomas de mama y pulmón (27).

Carcinoma de células escamosas (CCE)

El carcinoma de células escamosas es un tumor maligno común a la piel, la boca y otras cavidades del cuerpo que están recubiertas por un epitelio escamoso o incluso cilíndrico (26).

Esta neoplasia lingual es el carcinoma intrabucal de sitio único más común. Casi el 60% de las lesiones se originan en los dos tercios anteriores de la lengua y el resto proviene de la base. Hoy en día, se considera que el carcinoma del dorso de la lengua es una lesión rara y suele surgir de una anormalidad crónica de la mucosa, como glositis atrófica, alteración liquenoide o leucoplasia. En consecuencia, la mayor parte de los carcinomas de la lengua ocurren en los bordes de los dos tercios anteriores y la superficie ventral de la lengua. No siempre es posible separar con claridad esta última del suelo de la boca como sitio de origen de un tumor en particular. Es importante que el suelo de la boca sea el siguiente sitio más común de carcinoma bucal, lo que indica que la mucosa relativamente mal queratinizada de los lados y la superficie ventral de la lengua es más susceptible a transformación carcinomatosa. La mayor susceptibilidad de esta mucosa mal queratinizada resalta el efecto que tienen los agentes físicos y químicos locales (humo de tabaco, alcohol, traumatismo dental y xerostomía) en el desarrollo del cáncer bucal (27).

En general, los tumores bien diferenciados son más comunes hacia las superficies anteriores de la lengua, aunque pueden encontrarse tumores anaplásicos y

bien diferenciados en ambos sitios. Quizá por su localización y tendencia a ser menos diferenciados, como grupo, los carcinomas que surgen en el tercio posterior de la lengua, comparados con los de los dos tercios anteriores, son más grandes cuando se diagnostican inicialmente, es más frecuente que hayan invadido estructuras vecinas y más probable que se acompañen de fijación de la lengua (es decir, prueba de un tumor infiltrante avanzado). La frecuencia de metástasis a ganglios cervicales es directamente proporcional al tamaño y etapa del tumor primario de la lengua y, como cabría esperar, es más común (75%) que los carcinomas más posteriores de la lengua presenten afectación ganglionar regional cuando se diagnostican por primera vez que los de los dos tercios anteriores (30%) (27).

ETIOPATOGENIA

La habilidad para metabolizar carcinógenos o pre-carcinógenos, reparar el daño en el ADN, y el control de las señales celulares y el ciclo celular son fundamentales en la homeostasis. Bajo una apropiada exposición a mutágenos, el carcinoma oral de células escamosas (COCE) puede aparecer si estos mecanismos son defectuosos. El COCE surge como consecuencia de múltiples eventos inducidos por los efectos de varios carcinógenos procedentes de hábitos tales como el tabaquismo, y es influido por factores ambientales, posiblemente virus en algunos casos, frente a una resistencia o susceptibilidad heredada. En consecuencia, el daño genético afecta a diversos cromosomas y genes, y es la acumulación de estos cambios la que conduce a carcinoma, en ocasiones a través de una lesión premaligna o potencialmente maligna clínicamente evidente (28).

A pesar de que los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida juegan un papel muy importante en la etiología, algunos pacientes parecen ser más susceptibles debido a un rasgo heredado en su dificultad para metabolizar carcinógenos o pro-carcinógenos, posiblemente junto con una dificultad para reparar el daño en el ADN. Las mutaciones pueden aparecer tras la exposición a agentes químicos (tales como asbestos), físicos (como las radiaciones ionizantes) y biológicos (microorganismos), y algunas pueden aparecer “espontáneamente” (28).

El COCE surge como consecuencia de múltiples eventos a nivel molecular en muchos cromosomas y genes. La consecuencia de este daño genético se observa a nivel celular con alteraciones en la señalización celular, el ciclo celular y/o en los mecanismos para reparar el daño celular o eliminar células no funcionales. La disminución o el aumento de la función de estos genes o sus productos está implicada en la carcinogénesis; los procesos de regulación celular se ven afectados a través de la transcripción de las proteínas implicadas (28).

La presencia de un campo con células genéticamente alteradas es un factor de riesgo de cáncer. El concepto de “cancerización de campo”, introducido por primera vez por Slaughter et al. en 1953 (29), se propuso para explicar el desarrollo de tumores primarios múltiples y recidivas locales de cáncer. Recientes hallazgos moleculares

avalan el modelo de carcinogénesis en el que el desarrollo de un campo con células alteradas genéticamente juega un papel fundamental. En la fase inicial, una célula madre se altera genéticamente y forma un “parche”, una unidad clonal de células hijas alteradas (30).

El siguiente paso en la carcinogénesis epitelial es la transformación del parche en un campo en expansión. Alteraciones genéticas adicionales son necesarias para que esto se produzca, y finalmente este campo acaba desplazando a la mucosa normal. En la mucosa de cabeza y cuello, se han detectado dichos campos con dimensiones de más de 7 cm de diámetro, que normalmente no son detectados mediante las técnicas diagnósticas de rutina. Finalmente, la divergencia clonal permite el desarrollo de uno o más tumores dentro de un campo de células preneoplásicas. Una implicación clínica importante es que estos campos normalmente permanecen tras la cirugía del tumor primario y pueden dar lugar a nuevos cánceres, denominados por los clínicos como “segundo tumor primario” o “recurrencia local”. De esta forma, el diagnóstico y tratamiento de los cánceres epiteliales no debería centrarse únicamente en el tumor, sino también en el campo a partir del cual se desarrolló (30).

Los cambios genéticos moleculares en lesiones malignas y potencialmente malignas de la cavidad oral, ofrecen la posibilidad de desarrollar numerosos avances en la evaluación del riesgo, diagnóstico, pronóstico y tratamiento (31).

FACTORES DE RIESGO

La neoplasia oral maligna más frecuente, el carcinoma oral de células escamosas (COCE), normalmente se asocia a factores de riesgo relacionados con el estilo de vida, principalmente tabaco y/o alcohol en el mundo desarrollado, y tabaco y betel en los países en vías de desarrollo (32).

En contraste, otros factores relacionados con el estilo de vida, tales como el consumo de fruta y vegetales parecen proporcionar cierta protección frente al COCE (32).

No obstante, muchas personas que presentan dichos factores de riesgo no desarrollan la enfermedad, mientras que otros sí desarrollan el COCE en ausencia de exposición a estos factores o de algún defecto genético predisponente obvio (28, 31, 33).

Es posible que determinados agentes microbianos estén implicados como agentes etiológicos alternativos en este tipo de pacientes (34).

En animales de experimentación pueden producirse carcinomas epidermoides mediante la aplicación repetida de diversos carcinógenos químicos. La eficacia de estos estímulos aumenta cuando se limitan y permanecen en forma concentrada por tiempo prolongado. Modelos experimentales de cáncer de lengua relacionan los traumatismos físicos, alcohol, tabaquismo y candidiasis, cuando menos como cocarcinógenos. La información adicional sobre el origen del carcinoma de lengua en el hombre deriva de asociaciones epidemiológicas. Según este tipo de pruebas, tradicionalmente el carcinoma lingual se asocia con sífilis, sepsis, alcohol y tabaco, y pruebas adicionales indican que las carencias dietéticas, la deficiencia de hierro, los traumatismos locales y la infección con *Candida albicans* también tienen un sitio (27).

TABACO

El uso del tabaco se relaciona firmemente con la prevalencia de leucoplasia y todos los carcinomas de la boca, incluido el de la lengua (27).

Los estudios de casos-controles generalmente encuentran un riesgo aumentado de cáncer oral entre bebedores de alcohol en comparación con no-bebedores, y entre fumadores en comparación con no-fumadores, incluso tras ajustar para el otro factor. La mayoría de esos estudios, además encuentran una relación dosis-riesgo para alcohol y/o tabaco: a mayor consumo, mayor riesgo. Sin embargo, el efecto combinado de estos dos factores junto con la dieta es más difícil de evaluar.

Pocos estudios han analizado los factores de riesgo del cáncer de lengua. En un estudio de casos-controles llevado a cabo en Beijing, China, observaron que el riesgo de padecer esta enfermedad está elevado de forma significativa entre ex-fumadores, con una *odds ratio* (OR) de 2,24 (intervalo de confianza, IC 95%=1,09-4,62), y entre fumadores (OR: 2,73; IC=1,26-5,91). El riesgo aumenta de forma proporcional al consumo de tabaco, reflejado en nº cigarrillos/día y nº paquetes/año. El hecho de dejar de fumar se asoció a una reducción en el riesgo de desarrollar cáncer de lengua (35).

Otro estudio de casos-controles llevado a cabo en Italia y Suiza determinó el riesgo de desarrollar cáncer orofaríngeo entre adultos jóvenes fumadores (menores de 46 años). La OR para fumadores severos (más de 25 cigarrillos/día) fue de 20,7 (IC 95%=6,91-61,77), frente a los fumadores de menos de 15 cigarrillos/día, cuya OR fue de 4,37 (IC=1,7-11,23). En este mismo estudio se evaluó la duración en años del hábito tabáquico, de forma que si el hábito tuvo una duración menor a 20 años, la OR fue de 2,5 (IC=1,06-5,89), mientras que si fue mayor de 25 años la OR alcanzó un 17,55 (IC=6,54-46,77) (36).

Con respecto al tabaco de mascar, existe cierta controversia acerca de su asociación etiológica con el cáncer oral, ya que por un lado se sabe que el tabaco es un de sobra conocido carcinógeno de las mucosas, incluida la oral, y además los cánceres orales en usuarios de tabaco de mascar en países occidentales aparecen frecuentemente en el sitio donde se coloca el tabaco de forma crónica. Por otro lado, algunas investigaciones en las que se han biopsiado muestras de queratosis de tabaco de mascar, han encontrado escasas displasias epiteliales o tumores malignos. Además, existen otras razones que hacen sospechar acerca de la fuerza de esta asociación, como por ejemplo que no parece haber un aumento en la prevalencia de cáncer oral entre jugadores de béisbol norteamericanos, que son asiduos consumidores de este tipo de tabaco. Además, la transformación maligna de las queratosis por tabaco de mascar es un evento raro, y se

han provocado pocos cánceres en animales de experimentación mediante la aplicación exclusiva de tabaco de mascar. Bouquot y Meckstroth, en 1998, encontraron que en Virginia occidental, a pesar de ser el estado norteamericano con el mayor consumo *per capita* de tabaco de mascar, presentó una menor incidencia y mortalidad de cáncer orofaríngeo que la media de Estados Unidos (37).

Suecia ha sido el mayor consumidor a nivel mundial de tabaco de mascar durante el siglo XX sin haber tenido como consecuencia una epidemia de cáncer oral; el mayor incremento en la mortalidad por cáncer oral desde la década de 1950 hasta la de 1980 ocurrió en Francia, país en el que el consumo de tabaco de mascar es prácticamente inexistente, y donde el predominio es de tabaco fumado (38).

ALCOHOL

Si bien el alcohol solo no es un carcinógeno, su ingestión crónica guarda una relación definitiva con la predisposición al carcinoma bucal. Es posible que el efecto sólo sea local en parte y pueda incluir carencias dietéticas concurrentes y cirrosis del hígado. Esta última se ha relacionado claramente con un aumento del riesgo de cáncer bucal y un índice de supervivencia mucho peor por este último. Es difícil separar el efecto del alcohol de las acciones carcinógenas del tabaquismo porque hay una asociación fuerte en el uso intenso de ambos (27).

A pesar de que tanto el vino como las bebidas alcohólicas de mayor gradación se asocian a un riesgo aumentado de cáncer orofaríngeo, estas últimas presentan un efecto significativamente mayor que el vino, especialmente en cáncer de la cavidad oral (39).

Así, en un estudio de casos-controles realizado en 2004, se encontraron asociaciones significativas en el riesgo de desarrollar cáncer orofaríngeo a medida que aumentaba el consumo total de alcohol, con una OR de 2,1 (IC 95%=1,5-2,9) para bebedores de 3-4 bebidas/día, en comparación con abstemios o bebedores de menos de 2 bebidas/día; OR: 5 (IC=3,5-7,1) para 5-7 bebidas/día; OR: 12,2 (IC=8,4-17,6) para 8-11 y OR: 21,1 (IC=14-31,8) para 12 ó más bebidas/día. Se encontraron riesgos elevados de forma similar para los bebedores de vino. La OR para bebedores de cerveza fue de 2,3 (IC=1,4-3,7) para 3 ó más cervezas/día. El valor correspondiente para los bebedores de licores fue OR: 1,9 (IC=1,1-3,3) (40).

Rodríguez et al., encontraron entre adultos jóvenes una OR de 4,9 (IC 95%=1,62-15,1) para bebedores severos (más de 10 bebidas alcohólicas/día), y que el 52% de los pacientes con cáncer orofaríngeo eran bebedores. La combinación de consumo severo de tabaco y alcohol (más de 15 cigarrillos/día y más de 10 bebidas/día) mostró una OR de 48 (IC=17,62-131,02) (36).

Por el contrario, en el estudio de casos-controles llevado a cabo por Zheng et al., en 1997, el hecho de beber no se asoció de forma significativa con el riesgo de desarrollar cáncer de lengua (OR: 1,2; IC 95%=0,58-2,5) (35).

Con respecto a los colutorios con alcohol, los estudios que tratan de relacionar cáncer oral y colutorios son inconsistentes y contradictorios (41).

TRAUMATISMOS

La asociación entre traumatismo dental crónico y carcinoma lingual se basa en gran parte en la observación clínica de la frecuencia con que los pacientes que presentan afecciones malignas tienen una enfermedad dental avanzada con dientes manchados, rotos, acreciones salivales intensas y afección periodontal y el hecho de que las lesiones ulcerosas crónicas de la boca y la leucoplasia y las lesiones liquenoides, que se observan en contacto con irritantes dentales crónicos, sufren en ocasiones transformación maligna (27).

CANDIDIASIS

La prevalencia de infección por *Candida albicans* es mayor en todas las enfermedades epiteliales intrabucales, pero más frecuente en afecciones malignas de la boca que en lesiones no malignas. También existen pruebas convincentes del papel etiológico de *C. albicans* en la transformación neoplásica del epitelio de la mucosa bucal (producción de hiperplasia y metaplasia escamosa de células de la membrana coriolantoica, displasia epitelial en roedores inoculados con cultivos concentrados de *C. albicans*. y transformación catalítica *in vitro* de nitrosaminas carcinógenas por cepas específicas de la misma). La infección por *C. albicans* se acompaña de atrofia papilar central de la lengua y tal vez algunos casos de glositis atrófica, pero al parecer estas lesiones nunca sufren transformación maligna (27).

DEFICIENCIAS NUTRICIONALES

La sideropenia predispone firmemente a glositis atrófica y carcinoma del dorso y las superficies laterales de los dos tercios anteriores de la lengua y también del área posterior de la lengua y la faringe (27).

GENÉTICA

La variación genética en los mecanismos de protección contra el cáncer también puede estar implicada en la carcinogénesis oral. Entre los mecanismos de protección que pueden fallar y predisponer al cáncer, se encuentran los genes de las enzimas hepáticas (que metabolizan compuestos xenobióticos) que degradan los carcinógenos químicos, los genes con capacidad para reparar mutaciones en el ADN, los genes que regulan la reparación de daños del control de crecimiento celular y controlan la muerte de células cancerígenas, y los genes relacionados con la respuesta inmune (42).

INFECCIONES VÍRICAS

El primer estudio que buscó una relación entre COCE y virus herpes simple (VHS) sugirió una relación entre ambos (43), pero a pesar de que se han encontrado resultados interesantes, aún no se puede hablar de una relación causal entre VHS y COCE (44).

Una variante anaplásica del carcinoma epidermoide, denominada *linfoepitelioma* (por la combinación de células linfoides y epiteliales malignas mal diferenciadas) o carcinoma nasofaríngeo, ocurre en el tercio posterior de la lengua, aunque con menor frecuencia de lo que se presenta en cualquier otra parte de la bucofaringe (anillo de Waldeyer) y en la nasofaringe. En estos sitios, se ha establecido una asociación epidemiológica entre el virus Epstein-Barr (VEB) y este tumor. No se ha establecido su lugar en el desarrollo del linfoepitelioma lingual (27).

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus epiteliotropo del que se han identificado más de 100 genotipos, algunos de los cuales, como VPH-6 y VPH-11 típicamente se asocian con lesiones benignas como verrugas y papilomas, y por ello se denominan benignos, mientras otros como VPH-16 y VPH-18 se asocian fuertemente

con lesiones malignas, y por ello reciben el nombre de genotipos malignos, oncogénicos o de alto riesgo (44).

La evidencia de la infección por VPH, junto con una relación clonal entre el VPH y el tumor, tal y como se ha mostrado por la integración viral en el genoma de las células huésped, podría sugerir un papel causal en la carcinogénesis, y no ser meramente un invasor secundario. La identificación de los genes transformantes del VPH como E6 y E7, antígenos de cápside de VPH, en el COCE refuerza el papel oncogénico para el VPH (44). Además, estudios serológicos han confirmado que VPH-16 es un factor de riesgo para COCE, ya que se han encontrado anticuerpos frente a E6 y E7 (considerados como indicadores de tumores transformados por la invasión de VPH-16) en carcinomas orofaríngeos (44).

La tasa de detección del VPH en COCE en diversos estudios oscila entre 0 y 94%. La detección del virus es mayor cuando el análisis se realiza mediante hibridación *in situ* y reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y los estudios que han utilizado estas técnicas han identificado las secuencias de VPH 11, 16 ó 18 hasta en un 60% de los COCE y un 40% de las lesiones orales potencialmente malignas (44-46). Además, VPH es identificado en un número significativamente mayor de pacientes con COCE que en controles. Se ha encontrado una prevalencia particularmente elevada de VPH en COCE asociados a nuez de betel en India (44).

Estudios recientes han implicado al VPH particularmente en un subtipo de tumor pobremente diferenciado con características histológicas basaloides que aparecía en la parte posterior de la lengua y en las fauces. Un cuarto de los CCE de cabeza y cuello contuvieron VPH, y de éstos, 90% fueron VPH-16. Alrededor del 57% de los tumores de amígdalas fueron positivos para VPH, en comparación con 12% de los tumores intraorales (47).

Un estudio italiano confirmó la más frecuente asociación entre VPH y carcinomas de amígdalas (50%) en comparación con carcinomas de lengua (38%) o mucosa bucal (12%) (48).

Al incluir en un meta-análisis los datos de 94 estudios analizando 4.680 muestras de COCE, VPH era entre 2 y 3 veces más probable de ser detectado en precáncer, y 4,7 veces más probable de ser detectado en carcinoma oral que en mucosa normal. La

probabilidad de detectar VPH de alto riesgo en COCE era 2,8 veces mayor que los VPH de bajo riesgo, proporcionando más evidencia cuantitativa de que la infección por VPH, especialmente con los genotipos oncogénicos, es un significativo factor de riesgo independiente para COCE (49).

En una revisión realizada por Miller et al. en 1996 sobre 58 estudios, se observó que la prevalencia de VPH aumentó con la progresión displásica. El virus estuvo presente en 13,5% de las biopsias de mucosa oral normal, 14,8% de las leucoplasias, 18,5% de las neoplasias epiteliales, 26,2% de los COCE y 27% de los carcinomas verrucosos (50). Sin embargo, hemos de tener presente que en los distintos estudios computados, se están considerando diferentes poblaciones que pueden tener diferentes hábitos sociales, al igual que distintos factores de riesgo genéticos y geográficos, exposiciones ambientales y agentes infecciosos que pueden afectar el desarrollo maligno de la mucosa oral. Además hay que reseñar que en los distintos estudios se emplean técnicas con distinta sensibilidad y especificidad, y en algunos de ellos no se emplean controles adecuados (50). Una limitación importante intrínseca a los estudios de casos y controles en los que la exposición y el resultado se evalúan en el mismo momento, es la poca certeza que se tiene para confirmar si la exposición precede al resultado (51). Otro factor a tener en cuenta que puede contribuir a la gran variedad de resultados es una incorrecta clasificación de la parte orofaríngea de la lengua, que es considerada como parte del anillo amigdalino de Waldeyer, como una parte de la cavidad oral. Se ha sugerido que este anillo podría ser especialmente susceptible a VPH, y de esta forma, esta incorrecta clasificación se ha considerado como un serio problema que podría sesgar las estimaciones de riesgo en numerosos estudios epidemiológicos (51, 52). El epitelio de las criptas amigdalinas profundas, en estrecho contacto con el tejido linfoide, podría ser más susceptible a la infección por VPH o a la transformación (51). Gillison et al., mostraron que los cánceres orofaríngeos VPH-positivos aparecieron principalmente en amígdala palatina/lingual, tenían menos probabilidades de aparecer en pacientes consumidores moderados/severos de tabaco y alcohol, presentaban predominantemente morfología basaloide y menos mutaciones de p53, y tenían una mayor supervivencia en comparación con los VPH-negativos (53).

A pesar de que la mucosa oral es similar al epitelio cervical en algunos aspectos, ciertos hallazgos con respecto al VPH y COCE sugieren que hay diferencias significativas entre ambos. Por ejemplo, el VPH rara vez se integra en el genoma de la

mucosa oral del huésped, pero esto es un hecho frecuente en el carcinoma cervical. En segundo lugar, los VPH 31, 33 y 35, que con frecuencia se asocian al carcinoma cervical, rara vez se detectaron en COCE. Tercero, la tasa de detección de VPH en COCE (26,2%) fue mucho menor que la descrita en carcinoma cervical (85 a 90%). Este último hallazgo puede ser el resultado de la naturaleza heterogénea del cáncer oral y la interacción de carcinógenos químicos que pueden acceder a la cavidad oral. De forma alternativa, esto podría indicar que algunos genotipos de VPH aún no han sido identificados o que VPH es un mero pasajero en el epitelio oral (50).

Con el objetivo de comprobar cuál es el papel del VPH en no-fumadores y no-bebedores, Andrews et al. realizaron un estudio de casos-controles para identificar mediante PCR la presencia de VPH en biopsias de COCE. La OR de encontrar infección por VPH en los casos fue de 6,1 (IC 95%=1,3-28) en comparación con los controles (54).

Kantola et al., mostraron que ninguno de sus 105 tumores de la parte móvil de la lengua, incluyendo tumores en distintos estadios, fueron positivos para VPH (55). La frecuencia de VPH en carcinomas de la parte oral de la lengua en el estudio de Liang et al. fue de 1,96% (56), y son similares a los obtenidos por Dahlgren et al. (2,3% VPH-positivos en 85 cánceres de la parte móvil de la lengua, en comparación con un 40% de VPH-positivos en 25 cánceres de la base de la lengua) (57). Los datos del estudio de Liang et al. sugieren que la incidencia del VPH en el cáncer de la parte oral de la lengua es baja y es poco probable que este virus juegue un papel importante en la etiología, patogenia y resultados clínicos en el cáncer de la parte oral de la lengua (56), mientras que los datos de Dahlgren et al. sugieren que la presencia de VPH es un factor pronóstico favorable en los cánceres de base de lengua (57).

SÍFILIS

En cuanto a la sífilis, en el pasado existió un riesgo mayor de tres a uno de cáncer de lengua en pacientes con esta infección confirmada serológicamente, y había una frecuencia mayor de sífilis en enfermos con cáncer bucal que en pacientes con leucoplasia de la boca o tumores malignos en cualquier otra parte del cuerpo. Esta frecuencia mayor de carcinoma de la lengua se relacionó con la ocurrencia de glositis atrófica como una manifestación tardía de sífilis y los carcinomas linguales relacionados

se localizaban en el dorso. Desde esa época, la sífilis terciaria, la glositis atrófica luética y el carcinoma de la lengua se han hecho muy raros y es posible que la desaparición virtual del carcinoma de este tipo explique el incremento observado de carcinoma de los dos tercios anteriores en mujeres (27).

FACTORES DE PROTECCIÓN

HIGIENE ORAL

La higiene oral diaria actúa como factor protector frente a la aparición de cáncer oral, con una OR de 0,42 (IC 95%=0,21-0,84) (58).

DIETA Y NUTRICIÓN

El elevado consumo de café (3 tazas o más/día), verduras frescas y β -carotenos se encontraron inversamente relacionados al riesgo de desarrollar cáncer orofaríngeo en pacientes menores de 46 años, siendo las OR 0,25 (IC95%=0,1-0,59), 0,39 (IC=0,17-0,92) y 0,48 (IC=0,24-0,94), respectivamente (36). También son protectores el índice de masa corporal, las frutas frescas, los cítricos, el pescado y los aceites vegetales.

DIAGNÓSTICO

El carcinoma de la lengua normalmente se presenta clínicamente como una úlcera, una masa exofítica o una infiltración profunda con grados de induración variables. Muchas veces, estas lesiones son indoloras, lo que podría explicar el diagnóstico tardío de las lesiones del tercio posterior (23, 59). Su naturaleza silente puede también resultar en presentación con nódulos cervicales asintomáticos. Los pacientes raramente presentan disfagia o dificultad en el habla (59).

El diagnóstico precoz del COCE requiere un elevado índice de sospecha clínica. Las lesiones malignas tempranas pueden pasar desapercibidas debido a la incapacidad del clínico de detectar posibles cambios anatómicos. Las lesiones sintomáticas son más fáciles de detectar debido a las molestias referidas por el paciente: dolor lingual, bulto en la lengua, dolor de oídos, sangrado, masa en el cuello, cambios en la voz, disfagia. Los síntomas se asocian con más frecuencia a las lesiones de la lengua móvil que a las de la base de la lengua (60).

La tinción con azul de toluidina se ha investigado como posible método de despistaje para la detección precoz de cambios malignos en la mucosa oral. También se ha sugerido como ayuda para la selección del área a biopsiar. Desafortunadamente, existe una excesivamente elevada incidencia de falsos positivos y falsos negativos (2-6% y 7,4-9,3%) (61), que dan una baja sensibilidad y especificidad a esta técnica (62) y limitan su utilidad (61).

Es deseable, en el preoperatorio, conocer de forma precisa la extensión del carcinoma de lengua con el fin de planificar tanto la resección como la reconstrucción, y para dar al paciente información acerca de la posible limitación funcional y el pronóstico. El asesoramiento clínico de la extensión, especialmente en las lesiones del tercio posterior de la lengua, normalmente es difícil e impreciso (23).

El escáner mediante tomografía computerizada (TC) es ampliamente utilizado como una ayuda para determinar en el preoperatorio el estadio de los ganglios del cuello y para evaluar la lesión primaria. Se ha convertido en el método estándar frente a otras técnicas de imagen. Para evaluar las metástasis regionales, se encontraron tasas de error

de 7,5-28%, en comparación con tasas de 16% en el caso de la resonancia magnética y del 20-28% para el examen clínico (63).

Las nuevas técnicas de tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET) aún no están muy extendidas. En estudios preliminares, se ha observado que el PET con fluodesoxiglucosa F18 podría ser útil para identificar recurrencias y enfermedad oculta (63), mientras que en el caso del SPECT aún se debe determinar su papel a la hora de establecer diagnóstico por imagen en cabeza y cuello (64).

El escáner convencional de radioisótopos no se utiliza debido a su escasa sensibilidad y especificidad (65).

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE LENGUA

La estadificación de los cánceres se establece según el tamaño de la lesión primaria, la magnitud de la extensión a los ganglios linfáticos regionales y la existencia o no de metástasis a distancia. Existen dos sistemas de estadificación general de las neoplasias: el sistema TNM (Tumour, Nodes and Metastasis) y el LRD (Local, Regional y Diseminado) (66, 67).

SISTEMA TNM

El sistema TNM fue codificado por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC) (13) y está basado en la extensión del tumor primario (T), la extensión de la diseminación a los ganglios linfáticos (N) y la presencia de metástasis a distancia (M).

En el caso de la parte oral de la lengua, excluyendo la base y amígdala lingual, que formarían parte de la faringe, la estadificación empleada es la siguiente:

Tumor primario (T)

- TX Datos insuficientes para evaluar el tumor primario
- T0 No evidencia de tumor primario
- T1 Tumor de 2 cm o menos en su diámetro mayor
- T2 Tumor de 2 a 4 cm de diámetro mayor
- T3 Tumor mayor de 4 cm de diámetro mayor
- T4a Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade estructuras adyacentes como el hueso cortical –mandíbula o maxilar -, musculatura profunda lingual – extrínseca: geniogloso, palatogloso, estilogloso-, seno maxilar, piel de la cara
- T4b Enfermedad local muy avanzada. El tumor invade espacio masticador, apófisis pterigoides o base de cráneo y/o rodea la arteria carótida interna

Adenopatías regionales (N)

- NX Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse
- N0 No hay evidencia de metástasis ganglionares regionales
- N1 Metástasis en un ganglio ipsilateral de 3 cm o menos de diámetro mayor
- N2a Metástasis en un ganglio ipsilateral entre 3 y 6 cm de diámetro mayor
- N2b Metástasis ganglionar múltiple ipsilateral ninguna mayor de 6 cm
- N2c Metástasis ganglionar bilateral o contralateral ninguna mayor de 6 cm
- N3 Metástasis ganglionar de más de 6 cm de diámetro mayor

Metástasis a distancia (M)

- M0 No evidencia de metástasis a distancia
- M1 Evidencia de metástasis a distancia

*La categoría Mx fue eliminada de la clasificación TNM.

Después de establecer las categorías TNM y pTNM (TNM patológico, después del tratamiento quirúrgico), éstas se agrupan en estadios (0, I, II, III, IV). Una vez establecido el TNM, pTNM y el estadio (en caso de discrepancia entre el TNM y pTNM se tiene en cuenta este último), éstos no deben modificarse en los sucesivos informes médicos, aunque con el tiempo la enfermedad neoplásica incremente su extensión clínica o aparezcan metástasis anteriormente no detectadas (67).

Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 1. Categorías TNM agrupadas por estadios. Lengua móvil.

SISTEMA LRD

El sistema LRD de clasificación del estadio tumoral es más conciso y más fácil de aplicar en los Registros de Tumores. Por ello, la mayor parte de los Registros Hospitalarios de Tumores los suelen recoger independiente y complementariamente al TNM (66). El “*Surveillance, Epidemiology and End Results Program*” (SEER) del Instituto Nacional de Cáncer, emplea el sistema LRD y agrupan los casos de cáncer en cinco categorías principales (68):

- **In situ:** tumor maligno no invasivo. La basal está intacta.
- **Localizado:** tumor que se limita al órgano de origen, sin evidencia de diseminación.
- **Regional:** tumor que se ha extendido más allá del órgano de origen, a ganglios linfáticos o a órganos y tejidos regionales.
- **Diseminado:** tumor que se ha diseminado desde el órgano de origen a órganos o a ganglios linfáticos distantes.
- **Desconocido.**

En el caso concreto de la parte oral de la lengua, la extensión tumoral *in situ* no se incluye puesto que en la actualidad sólo se reconoce la misma en mama y vejiga (69).

FACTORES PRONÓSTICO

El curso clínico de un paciente con COCE está determinado por las características específicas del tumor primario, las características del huésped y el tratamiento aplicado.

Entre las características específicas del tumor, se han estimado tanto factores clínicos como histológicos como posibles factores pronóstico (70-72).

A pesar de que el manejo del COCE depende notablemente del sistema de estadificación TNM, que se basa en la evaluación clínica, el estadio no siempre es suficiente para determinar el pronóstico. Aunque la mayoría de autores aceptan que el estadio de la enfermedad tiene una influencia crucial en el curso de la enfermedad, concretamente el tamaño tumoral que se ha asociado con un riesgo incrementado de recidiva local y supervivencia pobre (73), algunos tumores pequeños T1 se comportan de una forma agresiva y presentan de forma poco predecible un pronóstico pobre (55).

El estado de los ganglios linfáticos cervicales es el factor pronóstico más importante para el COCE, ya que el desarrollo de metástasis cervicales reduce la supervivencia a 5 años en un 50% (74).

El patrón de diseminación del carcinoma metastático de lengua es drenar en primer lugar a los ganglios linfáticos cervicales. Las metástasis cervicales son frecuentes y se ha descrito su presencia en hasta un 30% de “cuellos negativos” clínicos (75). Las metástasis ganglionares bilaterales no son infrecuentes en las lesiones del tercio posterior de la lengua.

De hecho, las metástasis tardías a los ganglios linfáticos cervicales tras el tratamiento inicial son el principal problema en el manejo de los carcinomas tempranos de lengua (estadios I y II), debido a la elevada incidencia de metástasis ocultas (76). El pronóstico en este grupo de pacientes es pobre, razón por la cual algunos clínicos son partidarios de tratar el cuello clínicamente negativo mediante disección selectiva de cuello o radioterapia (77).

Las metástasis a distancia pueden ocurrir si se ha perdido el control loco-regional de la enfermedad. A pesar de que el carcinoma de la lengua normalmente

permanece clínicamente confinado a la cabeza y cuello hasta estadios tardíos de la enfermedad, las necropsias han demostrado que, aunque la lesión primaria se cure en prácticamente la mitad de los casos, las metástasis ganglionares regionales estaban presentes en el momento de la muerte en un 71% de los casos, y las metástasis ganglionares a distancia y las hematógenas estaban presentes en un 35,4% y 58,5%, respectivamente. La localización más frecuente para la diseminación hematógena fue el pulmón (78).

El desarrollo de segundos tumores primarios tiene un impacto negativo en el pronóstico de los COCE de cabeza y cuello (79).

Entre los factores histológicos, los patólogos han destacado el grado de queratinización, pleomorfismo nuclear, frecuencia de mitosis, reacción inflamatoria, así como invasión vascular, naturaleza de la invasión (70) y estado de los márgenes quirúrgicos (80). En la actualidad, la mayor parte de los autores reconocen que el sistema de Broders y de la OMS de gradación histopatológica de malignidad en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello poseen escaso valor predictivo, debido a la naturaleza subjetiva de la medición basada en pequeñas biopsias de tumores histológicamente heterogéneos (73).

Las células del frente de invasión tumoral con frecuencia son diferentes de aquellas de otras ubicaciones del COCE. La observación del frente de invasión tumoral, podría ser la clave para comprender mejor el comportamiento biológico del tumor (81). El sistema de gradación histológica de malignidad IFG (Invasive Front Grading Score), recomendado por Bryne et al. (81) y por Anneroth et al. (82), ha demostrado presentar el mejor valor predictivo al ser aplicado a la porción menos diferenciada del tumor en el frente profundo de invasión del carcinoma oral. De entre todos los parámetros del IFG, parece ser que el patrón de invasión presenta el mayor valor pronóstico, dado que los tumores que muestran una marcada disociación se asocian de forma significativa a un peor pronóstico (83).

Además de estos parámetros histológicos convencionales, determinados hallazgos inmunohistoquímicos pueden anticipar el comportamiento de las neoplasias de cabeza y cuello. Por ejemplo, podrían ser relevantes en el pronóstico del cáncer oral cambios en la expresión de las subclases de citoqueratinas (84).

CIRUGÍA CONVENCIONAL

La cirugía es, a menudo, el tratamiento primario de los tumores T1 y T2 de los dos tercios anteriores de la lengua, y se combina con radioterapia en las lesiones de mayor tamaño, de localización más posterior y de histología más agresiva. Las pequeñas lesiones de la zona anterior de la lengua probablemente funcionan mejor sólo con cirugía (85).

El objetivo de la cirugía es conseguir la escisión del carcinoma con un margen de tejido normal (2 cm), pero esto en la lengua puede resultar difícil, ya que el tumor puede infiltrar profundamente o tener un margen mal definido con islas de células tumorales, dificultando precisar la localización del margen de resección. Además, la lengua se puede comparar con cualquier otro compartimento fascial del cuerpo en el que no existe septum que restrinja la diseminación tumoral (23).

En el carcinoma de lengua móvil, el riesgo de metástasis regional está significativamente asociado con la profundidad de la invasión tumoral. Los patrones de diseminación del cáncer a los ganglios linfáticos son predecibles, basados en la localización anatómica del tumor primario. De esta forma, en ausencia de evidencia clínica de afectación cervical, las características patológicas del tumor primario junto con su sitio de origen y estadio T clínico se usan para valorar el riesgo de metástasis regionales y, por tanto, de la necesidad de una disección de cuello (86).

La cirugía normalmente presenta un pobre resultado si existe diseminación regional resultando frecuentemente en disección de cuello tardía (75), siendo el cuello ipsilateral el sitio más frecuente de fracaso de la resección local (75, 87, 88).

La disección radical de cuello se consideraba tradicionalmente como la modalidad terapéutica de elección en caso de evidencia clínica de metástasis cervicales. Mediante esta disección se retiran los grupos ganglionares I, II, III, IV, V sin preservar la vena yugular interna, ni el músculo esternocleidomastoideo ni el nervio accesorio del espinal. Sin embargo, el sacrificio de estas estructuras vitales produce una marcada reducción de la calidad de vida de los pacientes.

Los avances en cuanto a conocimientos de anatomía del cuello, una mejor comprensión del comportamiento biológico de los tumores y el desarrollo de mejores técnicas quirúrgicas han contribuido a la emergencia de la disección funcional de cuello, con excelentes resultados en cuanto a supervivencia. Se realiza cuando los ganglios linfáticos comprometidos no presentan invasión extracapsular, respetando las estructuras periganglionares. Mediante este tipo de disección se preservan las estructuras no linfáticas, disminuyendo la morbilidad y mejorando la recuperación postoperatoria del paciente. Así, la disección radical de cuello se reservaría a los pacientes con evidencia clínica o radiológica de afectación ganglionar, cuando la eliminación completa del tumor es inalcanzable sin el sacrificio de los nervios craneales, la vena yugular interna y el músculo esternocleidomastoideo (86).

En pacientes con cuello negativo al examen clínico (N0) y riesgo de metástasis linfáticas tempranas está indicada la disección selectiva de cuello (no solo como tratamiento sino para evaluar la necesidad de tratamiento adicional). Consiste en retirar uno o más grupos linfáticos con posible compromiso metastático. En el caso de los tumores de la cavidad oral, el tipo de disección selectiva a realizar es la supraomohioidea, que eliminaría la mayor parte de los nódulos linfáticos que podrían estar implicados en metástasis ocultas de la lengua (posiblemente hasta un 70%). Se retiran los grupos ganglionares I, II y III del cuello, resultando en una menor morbilidad y un efecto menos profundo en el drenaje linfático que la disección radical (75, 89).

Dadas las dificultades que presenta la escisión quirúrgica y la elevada incidencia de metástasis regionales, la mayor parte de autores están de acuerdo en dar radioterapia postoperatoria a los pacientes con márgenes quirúrgicos involucrados, dos o más metástasis ganglionares, y aquellos con evidencia de diseminación extraganglionar (88, 89).

La glossectomía total se realiza en carcinomas avanzados que incluyen base de la lengua. Tienen asociada una elevada mortalidad y morbilidad (90). Existe un alto índice de fracaso a la hora de conseguir márgenes quirúrgicos claros (91). La mayor parte de los pacientes consiguen recuperar un adecuado, pero dificultoso habla, pero el principal problema sigue siendo tragar sin aspirar. Se han utilizado varias maniobras para evitar la aspiración, incluyendo la suspensión laríngea (92) y la laringoplastia (93), pero muchos pacientes requieren la laringotomía para evitar este problema.

El pronóstico a largo plazo tras la glossectomía total es pobre; un trabajo reportó un 85% de muertes en los siguientes 18 meses (92), y otro reportó menos del 50% de supervivencia a los tres años (91).

CIRUGÍA LÁSER

El láser de dióxido de carbono, además de ser capaz de hacer incisiones quirúrgicas, puede sellar vasos con un diámetro de 0,5-1 mm, convirtiéndose en un instrumento ideal para la escisión de un carcinoma primario de la lengua. Esto resulta en un campo operatorio seco y reduce la necesidad de realizar transfusiones de sangre. Además, se reducen el edema y el dolor postoperatorios, reduciendo la duración de la estancia en el hospital.

Sin embargo, el láser pierde sus ventajas cuando se opera en tejidos previamente irradiados, resultando en más complicaciones postoperatorias, incluyendo dolor, hemorragia e infección (94).

RADIOTERAPIA

La radioterapia se puede administrar como monoterapia o como complemento a la cirugía. Es tan eficaz como la cirugía para las pequeñas lesiones en la lengua y se puede escoger como tratamiento primario en aquellos casos en los que la cirugía pudiera resultar en discapacidad severa.

La radioterapia normalmente se usa como complemento de la cirugía y en la actualidad se tiende a darla postoperatoriamente, habitualmente debido a una histología desfavorable. Muchos oncólogos recomiendan la radioterapia coadyuvante en tumores extensos si los márgenes quirúrgicos están próximos al tumor, o tras la disección ganglionar cuando existen múltiples nódulos positivos (95).

Los criterios para el empleo de la radioterapia adyuvante con respecto al tumor primario y en pacientes previamente no tratados varían entre instituciones, pero los más frecuentemente empleados son los siguientes (96): márgenes infiltrados o próximos (<5 mm); todos los T4; infiltración vascular, linfática o perineural; el cirujano no está satisfecho con la resección realizada. El argumento para el empleo de la radioterapia

postoperatoria es que mejora el control local y, de esta forma, se mejora la calidad de vida del paciente, a pesar de que no mejore la supervivencia. Pero la radioterapia postoperatoria sobre la cavidad oral implica morbilidad. Las complicaciones más frecuentes son disfagia, ageusia, xerostomía, osteorradionecrosis y edema facial (97). Es la incidencia de estas complicaciones, frente a los potenciales beneficios, la que debe ser evaluada por cada centro a la hora de decantarse o no por su indicación.

La radioterapia se puede aplicar mediante un rayo externo, mediante un implante radiactivo (braquiterapia) o mediante una combinación de ambas. La radioterapia con rayo externo utilizado para tratar carcinoma de la lengua, claramente resulta en la irradiación de una extensa cantidad de tejido colindante, resultando a menudo en complicaciones a corto plazo como mucositis o infección por *Candida*, además de las complicaciones a largo plazo de xerostomía, pérdida del gusto, y ocasionalmente osteorradionecrosis. Estas complicaciones se pueden reducir usando campos pareados de irradiación que converjan en el tumor, pero aun así no se eliminan completamente (98). Además, pueden incorporar un periodo de descanso de tres semanas entre tratamientos, pero, para mantener un óptimo resultado, esto debe ser compensado mediante un incremento en un 10% de la dosis de radiación (99).

La ventaja de la braquiterapia es la aplicación de una alta dosis de radiación al tumor minimizando a la vez la dosis en los tejidos adyacentes. Cuando se usa como monoterapia en tumores T1 y T2, se pueden conseguir tasas de supervivencia del 61 y 74%, respectivamente (100), pero los resultados en los tumores mayores son pobres (101).

Un mejor control de la enfermedad se obtiene cuando se combina la braquiterapia con irradiación de rayo externo a baja dosis, pero esto se asocia con necrosis de los tejidos blandos y osteorradionecrosis; un 2% requieren cirugía para tratar estas complicaciones (102).

Existe una correlación entre el control de la enfermedad mediante radioterapia y la morfología del tumor, con un mejor control local de la enfermedad conseguido en tumores superficiales y exofíticos, en comparación con los infiltrantes (103).

El momento de la aplicación de la radioterapia postoperatoria normalmente depende de la cicatrización y de la recuperación en general del paciente, aunque el

control locoregional puede empeorar si hay una demora de más de 7 semanas tras la cirugía (104).

La radioterapia acelerada, continua e hiperfraccionada (CHART) se ha utilizado en un número limitado de centros de oncología para tratar tumores de cabeza y cuello. Los regímenes convencionales de radioterapia se basan en una única dosis diaria administrada cinco días a la semana. CHART se administra en dosis individuales más pequeñas, pero tres veces al día en un periodo continuado a lo largo de 12 días. El tratamiento sin intervalos es particularmente beneficioso en tumores con una rápida velocidad de multiplicación, ya que se reduce la posibilidad de reproducción tumoral durante las pausas en el tratamiento. Además, la radioterapia dada en múltiples pequeñas dosis puede causar a largo plazo daño a los tejidos normales. Se ha observado una mejora en la supervivencia y en el control local del tumor cuando se utiliza CHART en el tratamiento de carcinomas localmente avanzados de cabeza y cuello. Cuando se utiliza para tratar lesiones de la lengua, se observa una reacción membranosa en el dorso y en los laterales, que puede tardar varios meses en cicatrizar (105).

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia convencional tiene un papel limitado en el manejo primario del carcinoma de la lengua, pero en ocasiones se considera como un coadyuvante cuando la enfermedad es avanzada.

Algunos autores reivindican su uso cuando existe afectación de múltiples nódulos cervicales, en pacientes jóvenes o en presencia de características histológicas adversas. Por el momento no parece proporcionar un beneficio asegurado a la supervivencia pero se esperan resultados de largas series (23).

Los anticuerpos monoclonales (cetuximab-Erbitux) se han utilizado frente a células humanas viables de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, y muestran una elevada afinidad para unirse a los antígenos de superficie de las células tumorales (106).

TERAPIA FOTODINÁMICA

La terapia fotodinámica consiste en aplicar una droga sensible a la luz que de forma selectiva se une al tumor, de forma que cuando la apropiada luz láser con una determinada longitud de onda alcanza el tumor, las células se destruyen como resultado de la reacción fotoquímica que se desencadena (107). La droga más ampliamente usada es un derivado de la hematoporfirina (Photofrin). La terapia fotodinámica se ha usado con éxito en casos de cancerización de campo oral y con enfermedad microinvasiva (108). La terapia fotodinámica es un tratamiento repetible. Con el uso de la metatetrahidroxifeniclorina (mTHPC), se ha conseguido hasta una destrucción de 1 cm de tejido (109). También se ha utilizado como fotosensibilizador el ácido aminolevulínico, resultando en un corto periodo de fotosensibilidad cutánea, pero sólo se produce una necrosis superficial del tejido, de aproximadamente 1,3 mm (110). Desafortunadamente, los sensibilizadores disponibles son también absorbidos en parte por los tejidos sanos. Además, las drogas fotosensibilizadoras producen fotosensibilidad cutánea, que puede durar varios meses. Por último, los tratamientos pueden ser prolongados en el tiempo, con un equipamiento láser pesado y caro.

Así, la terapia fotodinámica puede ser útil en casos muy seleccionados y está disponible en pocos centros.

RECONSTRUCCIÓN

Tras la escisión de todas las lesiones de la zona anterior de la lengua, excepto las más pequeñas, se requiere realizar la reconstrucción para mantener la función. La reconstrucción ideal debería restaurar el volumen y la forma de la lengua, tener una superficie no vellosa, y moverse libremente. La movilidad de la lengua es importante para el habla y para comer, mientras que la restauración del volumen del tercio posterior es importante para la deglución. Cuando la escisión ha sido de hasta un cuarto de los dos tercios anteriores, normalmente se puede resolver sin introducir tejidos extraorales. Las opciones tras la escisión de estas pequeñas lesiones son dejar que el área epitelice y cicatrice por segunda intención, conseguir un cierre primario, realizar injertos de piel de espesor parcial o un colgajo de lengua. Los colgajos distantes pueden ser pediculados, o libres. Ambos toleran la radioterapia postoperatoria una vez que han cicatrizado (23).

En el pasado, se asumía que incluso en el caso de que una célula cancerígena expresase antígenos tumorales, el tumor no podría activar el sistema inmune debido a su incapacidad para producir inflamación (dado que un tumor no es un patógeno). Hoy sabemos que los productos de oncogenes que se activan precozmente en el desarrollo de los tumores pueden provocar fuertes respuestas inflamatorias (111).

Los proteosomas de las células sanas y las tumorales convierten las proteínas en péptidos, y las células presentadoras de antígenos presentan estos péptidos a los linfocitos T citotóxicos CD8 a través del complejo mayor de histocompatibilidad (112).

La hipótesis de la inmunovigilancia propone que el sistema inmune reconoce a las células tumorales como agentes extraños y las elimina. En modelos animales, el encuentro entre el sistema inmune y un tumor incipiente inicia un proceso que puede acabar de tres modos: eliminación del cáncer; equilibrio entre el sistema inmune y el cáncer; y escape del tumor (113). La evidencia experimental en humanos es difícil de obtener, dado que se requieren muchos sujetos y un seguimiento a largo plazo.

El microambiente tumoral puede estar dominado por células T reguladoras, que suprimen a las células T efectoras antitumorales, mediante la producción de citoquinas inmunosupresoras tales como TGF- β (Transforming growth factor beta) e interleuquina-10 (114).

Los efectos inmunosupresores de un tumor también pueden ser sistémicos; se han observado incrementos en las células T reguladoras en sangre periférica de pacientes con cáncer de cabeza y cuello (115).

Estos hallazgos han permitido describir una serie de antígenos de diversos tipos de tumores que podrían servir como dianas terapéuticas (116), gracias a la administración de anticuerpos monoclonales.

Estas dianas terapéuticas pueden ser antígenos tumorales o moléculas producidas por el propio tumor para garantizar su supervivencia, tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (117) y TGF- β (118). Los anticuerpos también pueden

ir dirigidos a las células inmunes en el sitio tumoral para ayudar en la activación de células efectoras y promover una inmunidad antitumoral más eficaz (119).

Es el caso del trastuzumab frente al cáncer de mama HER2-positivo (120), del rituximab frente al linfoma no-Hodgkiniano (121) o del cetuximab (Erbix) frente a aquellos tumores de cabeza y cuello, pulmón y colorrectales que expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (122).

Ante un tumor creciente que atrae numerosos componentes de la respuesta del huésped, los antígenos tumorales y los productos tumorales solubles atraen a las células dendríticas al área tumoral. Estas células dendríticas procesan los antígenos tumorales y maduran a células productoras de interleuquina-12, y en el nódulo linfático estimulan a las células T (Th1-CD4) que producen interferón- γ . Estas células ayudan a expandirse a la población de linfocitos T citotóxicos CD8 que pueden destruir células tumorales mediante las moléculas granzima-B y perforina (123).

Por el contrario, otro tipo de antígenos tumorales y productos tumorales solubles promueven la maduración de un tipo diferente de célula dendrítica que produce las citoquinas proinflamatorias interleuquina-4 e interleuquina-13, y no son eficaces frente al tumor. Este ambiente inmunosupresor también promueve la generación de células T reguladoras y la acumulación de macrófagos y células supresoras mieloides (myeloid-derived-suppressor cells-MDSC). La inmunoterapia dirigida frente al tumor bien con anticuerpos y células T, o bien mediante vacunas que aumentan la respuesta de las células Th1 tipo CD4 y de los linfocitos T citotóxicos, puede inclinar la respuesta a favor de la inmunoestimulación (123) (Figura 4).

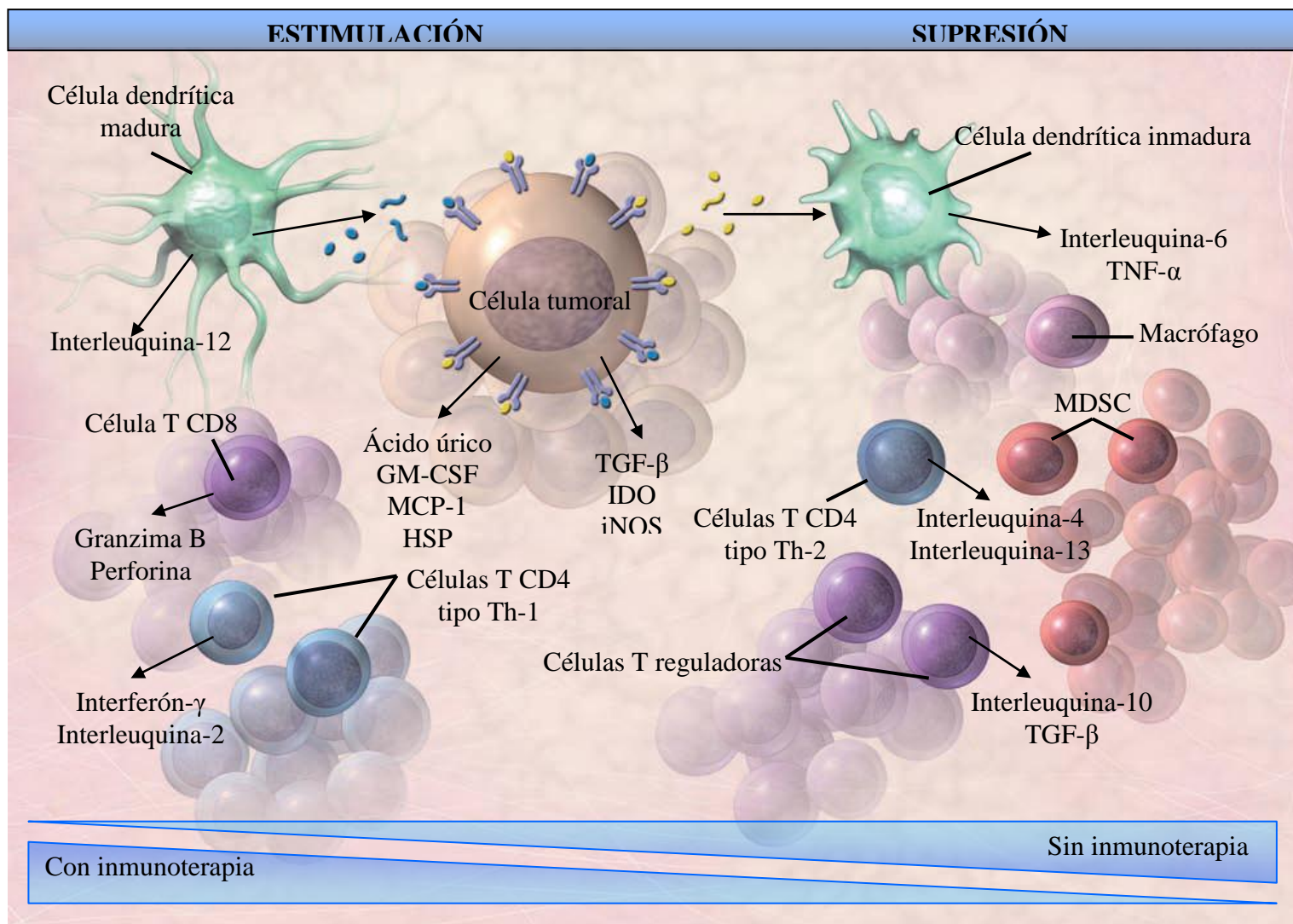


Figura 4. Fuerzas inmunoestimuladoras e inmunosupresoras en el microambiente tumoral. (GM-CSF: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IDO: indolamine-2,3-dioxygenase; iNOS: inducible nitric oxide synthase; MCP-1: monocyte chemotactic protein 1; TGF- β : transforming growth factor β ; HSP: heat shock proteins; TNF- α : tumor necrosis factor α) (111).

PROTEÍNAS DE CHOQUE TÉRMICO

Para comprender los mecanismos moleculares de la carcinogénesis oral, sería necesario encontrar marcadores biológicos que permitiesen identificar lesiones con un fenotipo agresivo y pronóstico pobre. La evidencia obtenida a partir de análisis proteómicos muestra que la expresión de la proteína de choque térmico Hsp27 está involucrada en el COCE (124).

El estrés es un cambio ambiental brusco que induce daño a nivel molecular, celular y orgánico. No obstante, el estrés induce adicionalmente una respuesta adaptativa que generalmente compensa dicho daño. El efecto beneficioso del estrés es permitir al organismo tolerar un subsiguiente y mayor estrés (125).

Las proteínas inducidas, conocidas como proteínas del estrés o de choque térmico (*heat shock proteins- Hsp*), están presentes en todos los compartimentos celulares—citósol, mitocondria, retículo endoplásmico y núcleo (126).

Su principal papel en la homeostasis y viabilidad celular se reconoció en 1962 cuando F. Ritossa expuso a *Drosophila* a 37°C durante 30 minutos, y se produjo una sobreexpresión de las proteínas de 70 y 26 kDa, sugiriendo que son indispensables para superar el estrés térmico, lo cual se confirmó posteriormente (127). En la actualidad sabemos que además de por el estrés térmico, estas proteínas se expresan igualmente en respuesta a radicales libres, etanol y metales pesados (128).

Determinadas Hsp están presentes a concentraciones elevadas en células no estresadas alcanzando el 1-5% del total de las proteínas celulares, lo que demuestra que existe una continua e intensa demanda para preservar la homeostasis conformacional proteica. De hecho, las chaperonas, como también son conocidas, desempeñan diversas actividades en la célula, tales como el correcto plegamiento de cadenas polipeptídicas nacientes, facilitar la translocación proteica a través de los distintos compartimentos celulares, modular la actividad proteica, enmascarar pequeñas mutaciones a nivel conformacional, promover el ensamblaje/desensamblaje de complejos multiproteicos,

replegar proteínas desplegadas, proteger frente a la agregación proteica, o solubilizar agregados proteicos para replegarlos/degradarlos (129).

Además de sus funciones como chaperonas, las Hsp están implicadas en la patogénesis de diversas enfermedades autoinmunes (diabetes tipo I, enfermedad de Crohn, aterosclerosis, artritis crónica juvenil), presentación antigénica e inmunidad tumoral (130).

Determinadas Hsp pueden promover la génesis tumoral suprimiendo la apoptosis (131). Por el contrario, otras Hsp pueden tener papeles importantes en la respuesta inmune frente al cáncer (132).

En células normales no sometidas a estrés, existe una escasa expresión de Hsp y éstas únicamente son inducidas tras cambios en el ambiente celular o como respuesta a determinados estímulos dañinos. En contraste, los niveles de expresión de diversos miembros de la familia de las Hsp se elevan de forma significativa en ciertos cánceres. Es más, en determinados tipos de cáncer esta sobreexpresión se relaciona con un pronóstico pobre y una respuesta alterada a la quimioterapia (131).

En la actualidad, se desconoce por qué se elevan los niveles de Hsp en las células tumorales. Podría reflejar un incremento en la expresión de proteínas desplegadas y un consiguiente aumento en la demanda de chaperonas; o, de forma alternativa, el microambiente tumoral, normalmente hipóxico y con déficit de glucosa, podría favorecer la sobreexpresión de diversas Hsp. En cualquier caso, la correlación entre sobreexpresión de Hsp y resistencia a la quimioterapia en muchos tipos tumorales es probablemente debida, o al menos en parte, a la capacidad de las Hsp para inhibir la apoptosis (133).

PROTEÍNA DE CHOQUE TÉRMICO HSP27

Las Hsp se han dividido en varias categorías en función de su peso molecular (134). Las Hsp pequeñas (sHsp), con bajas masas moleculares de 15-30 kDa, confieren termotolerancia cuando se sobreexpresan (135).

Hsp27 tiene un peso molecular de aproximadamente 27 kDa, aunque se ha observado que puede formar largos agregados de hasta 800 kDa en el citosol (136). Se

trata de una proteína citoplasmática que se expresa de forma constitutiva en diversos tejidos normales y neoplasias. Se expresa constitutivamente a bajos niveles en la mayor parte de los tejidos humanos (134), e incluso se ha descrito su expresión en células de mandíbula (137) y riñón (138) en desarrollo. También se ha sugerido como un marcador de diferenciación en queratinocitos normales humanos (139), y su ausencia en las capas epidérmicas más superficiales podría ser un marcador de malignidad epidérmica (140).

Hsp27 se induce durante la respuesta al estrés, y su expresión se correlaciona con un aumento en la supervivencia en células expuestas a estímulos citotóxicos (135). Previene la muerte celular causada por diversos agentes tóxicos que promueven la apoptosis. La evidencia reciente nos muestra que las Hsp interfieren con la apoptosis gracias a su habilidad para interaccionar con e inhibir componentes clave de la vía de señalización de la apoptosis, incluyendo el complejo de activación de caspasas. Esto podría favorecer la progresión tumoral y promover la metástasis facilitando a las células tumorales sobrevivir al proceso de migración en el torrente sanguíneo y crecer en sitios ectópicos. También podrían hacer a las células resistentes a las diversas modalidades de tratamiento. Podrían incluso participar en la oncogénesis, tal y como se ha sugerido tras la observación de que la sobreexpresión de Hsp puede incrementar el potencial de génesis tumoral de las células tumorales (141).

Las Hsp están sobreexpresadas en una amplia gama de cánceres humanos y están implicadas en la proliferación de las células tumorales, así como en su diferenciación, invasión, metástasis, muerte, e identificación por el sistema immune. Ciocca y Calderwood (142) recientemente revisaron las implicaciones diagnósticas, pronósticas, predictivas y de tratamiento de las Hsp en el cancer.

Con respecto al diagnóstico, las Hsp se sobreexpresan en multitud de células y tejidos neoplásicos. Por tanto, su detección no es útil en inmunopatología diagnóstica. Sin embargo, la presencia de anticuerpos frente a Hsp en el suero de pacientes con cáncer es una nueva área de investigación (142). Anticuerpos frente a Hsp27 están presentes en algunas mujeres con cánceres de ovario y endometrio, pero no en mujeres sanas. La aparición de estos anticuerpos sugiere que Hsp27 podría estar presente en una forma extracelular en pacientes con cánceres ginecológicos (143). Los niveles de expresión de las Hsp también pueden orientar acerca de la presencia de cambios anormales durante el proceso de carcinogénesis en determinados tejidos (por ejemplo,

Hsp70 se asocia a carcinogénesis del epitelio oral y es un marcador de carcinoma hepatocelular temprano). De forma adicional, la expresión de Hsp puede correlacionarse con el grado de diferenciación de algunos tejidos, e incluso se ha estudiado la asociación entre Hsp y otras moléculas, como receptores estrogénicos (ER α) en cáncer de mama en mujeres y carcinomas de endometrio (142).

Con respecto al pronóstico, son necesarios más estudios de Hsp para confirmar si efectivamente poseen valor pronóstico en determinados tipos de cancer, con el objetivo de poder individualizar los tratamientos o planificar el seguimiento de los pacientes (142).

La sobreexpresión de Hsp27 se ha correlacionado con una menor supervivencia libre de enfermedad en cánceres de mama avanzados tratados mediante quimioterapia neoadyuvante. Esta implicación clínica de la expresión de Hsp27 en pacientes quimiorresistentes coincide con estudios llevados a cabo en cáncer ovárico, de cabeza y cuello, CCE de esófago y leucemia. Por el contrario, Hsp27 no ha mostrado tener valor predictivo en relación a la quimioterapia en cáncer rectal, histiocitoma fibroso maligno ni en tumores del sistema nervioso central (142).

Por último, las Hsp podrían tener implicaciones terapéuticas ya que pueden ser la diana de ciertos fármacos o de protocolos de inmunoterapia. Una respuesta immune específica y activa frente al tumor de un paciente es posible de obtener utilizando las Hsp como coadyuvantes naturales que presentan al sistema inmune las moléculas que han ocultado a los potenciales epítomos del reconocimiento por parte del sistema inmune. Dichas vacunas exhiben una toxicidad mínima, y si continúan presentando resultados favorables podrían ser incorporadas al tratamiento de pacientes con limitada enfermedad cancerosa (142).

Debido a la interacción entre el tumor y los tejidos del huésped en el frente de invasión tumoral, es probable que la identificación de marcadores pronóstico moleculares tales como Hsp27 en dicha ubicación (diferente al resto de áreas tumorales), mejore la predicción del curso clínico de la enfermedad (81, 144, 145).

Diversos autores (146-152) han analizado la expresión de Hsp27 en CCE orales; sin embargo ningún estudio ha evaluado hasta la fecha su expresión en CCE de lengua móvil distinguiendo entre el frente de invasión y el centro del tumor.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Conocer la epidemiología descriptiva del cáncer de lengua móvil en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid (CM).
2. Conocer la epidemiología analítica de las variables sobre cáncer de lengua móvil durante el periodo de estudio, recogidas en el Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC).
3. Verificar si las variables analizadas pueden influir en la supervivencia del cáncer de lengua móvil mediante métodos estadísticos: Kaplan-Meier y regresión de Cox.
4. Estimar la posible influencia de la demora terapéutica en la supervivencia.
5. Realizar una primera aproximación al patrón de tinción de la proteína de choque térmico Hsp27 en CCE de lengua móvil, en el centro del tumor así como en el frente de invasión, y valorar su posible asociación con un sistema de valor pronóstico contrastado, como es el patrón de invasión.

***SUJETOS Y MÉTODOS,
RESULTADOS Y DISCUSIÓN
(PARTE I)***

***Epidemiología del cáncer de
lengua en hospitales
públicos de la Comunidad de
Madrid. Análisis de
supervivencia.***

SUJETOS Y MÉTODOS

DEL SISTEMA DE INTERCAMBIO DE DATOS DE CÁNCER

La población estudiada procede de la Base de Datos del Registro Central de Tumores del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC) de la Comunidad de Madrid (CM) (153).

En todo momento se han respetado las normas establecidas de confidencialidad vigentes en la legislación actual.

Las fuentes que se emplean para obtener los datos son:

1. Archivos de historias clínicas.
2. Anatomía patológica.
3. Admisión de enfermos.
4. Informes de alta médica.
5. Comité de Tumores.
6. Servicios de Oncología (médica y radioterapia).

Una vez que la información se encuentra en la base de datos del registro hospitalario es remitida al registro central, el cual se halla sistematizado mediante una aplicación informática que separa la gestión de la evaluación y el control de calidad.

La aplicación de gestión está orientada para la gestión diaria del hospital donde se instala. La aplicación de estudio se orienta al estudio y control de calidad de los datos suministrados por los diferentes hospitales al SIDC.

En esta base de datos se define CASO a todo paciente con un tumor diagnosticado cuyo código de comportamiento (5º dígito según la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología, CIE-O3 de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003 (154)) sea igual o superior a 2. En lo relativo a la relación que tiene éste con el hospital, se define como

CASO a aquel paciente con un tumor que acude al hospital para su diagnóstico y/o tratamiento total o parcial, y se define como CONTACTO a aquel paciente que acude a algún servicio del hospital de forma puntual, sin que existan precedentes y sin que parezca previsible un seguimiento del mismo por parte del hospital. Los contactos no son registrados.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Consta de 610 pacientes diagnosticados de cáncer de lengua entre los años 1990 y 2008, lo que supone casi 18 años de seguimiento.

El concepto de cáncer de lengua es el que maneja el Registro, y que codifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología, CIE-O3 de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003 (154). En esta clasificación el cáncer de lengua se clasifica C02.

Excluye las neoplasias malignas de la base de la lengua, e incluye las neoplasias malignas de otras o sin especificar partes de la lengua.

VARIABLES UTILIZADAS

VARIABLES QUE PROPORCIONA EL SIDC

El conjunto de datos que se recogen en el SIDC (153) para cada tumor registrado es el siguiente:

Datos de filiación

Identifican al paciente. Estos datos no han estado disponibles para mantener la confidencialidad de los pacientes.

Además, se incluye la zona sanitaria, el municipio de procedencia del paciente, la fecha de nacimiento y la edad. Estos últimos sí están disponibles.

1.- Edad en el momento del diagnóstico.

2.- Sexo.

3.- Zona sanitaria.

4.- Municipio de procedencia.

Datos del diagnóstico

5.- Fecha del primer diagnóstico.

Es la fecha de la primera sospecha o diagnóstico de cáncer por un médico, incluso aunque no sea confirmado histológicamente hasta una fecha posterior o no se llegue a realizar el estudio histológico, pero se mantenga el diagnóstico clínico. Esta es la fecha de aniversario para el seguimiento.

6.- Diagnóstico y tratamiento en otro centro.

Diagnóstico del tumor que se registra. El tratamiento sólo es el previo que se haya realizado al tumor que se registra.

1 No

3 Diagnosticado pero no tratado

4 Diagnosticado y tratado en otro centro

9 Sin información.

7.- Base del diagnóstico de cáncer en otro centro.

Recoge la información relativa a la exploración que ha conducido a un diagnóstico tumoral, en un centro no subsidiario del SIDC.

0 No

1 Clínica solamente

- 2 Investigaciones clínicas
- 3 Cirugía exploratoria
- 4 Pruebas bioquímicas o inmunológicas específicas
- 5 Citología o Hematología
- 7 Histología
- 9 Desconocido

8.- Fecha de la primera consulta en el centro que informa

9.- Fuente de la información

Es el servicio a través del cual se obtiene la información del caso de cáncer que se registra.

- 1 Admisión
- 2 Anatomía patológica
- 3 Otros servicios
- 4 Archivo
- 5 Oncología
- 6 Otros
- 7 Desconocido

10.- Base del diagnóstico del centro que informa

Se codifica igual que en el punto 7, pero añade:

- 6 Diagnosticado por histología/citología en otro centro
- 7 Histología
- 8 Autopsia

Datos del tumor

11.- Codificación topográfica. Localización tumoral.

Se codifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología CIE-O3 de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003 (154).

Los códigos topográficos de la CIE-O3 tienen cuatro dígitos, la letra C seguida de otros tres dígitos. Una diferencia en el tercero indica localizaciones diferentes, mientras que una diferencia en el cuarto dígito define a las denominadas sublocalizaciones.

El término SAI, es la abreviatura de “*Sine Alter Indicatio*” (sin otra indicación), y se emplea cuando el clínico o el patólogo no especifica más allá de la generalidad, tanto topográfica como después en el caso de la histología.

Así, el cáncer de lengua se codifica C02 y sus sublocalizaciones son:

- C02.0 Superficie dorsal SAI
- C02.1 Borde de la lengua
- C02.2 Superficie ventral SAI
- C02.3 Dos tercios anteriores de la lengua SAI
- C02.4 Amígdala lingual
- C02.8 Lesión de sitios contiguos de la lengua
- C02.9 Lengua SAI

Quedan de esta forma excluidos aquellos tumores ubicados en la base de la lengua (C01.9).

12.- Codificación morfológica. Histología del tumor.

Según la CIE-O3, el quinto dígito de esta clasificación es el que representa el comportamiento del tumor. Consideramos que cuando los tres primeros dígitos de la CIE-O3 son iguales, las histologías también los son.

En el caso de la lengua, únicamente especificamos aquellos códigos de las histologías representadas en nuestra casuística:

8000/3 Neoplasia maligna.
8010/3 Carcinoma (Ca.) SAI
8020/3 Ca. indiferenciado SAI
8032/3 Ca. fusocelular
8070/3 Ca. de células escamosas SAI
8071/3 Ca. de células escamosas queratinizante SAI
8072/3 Ca. de células escamosas, células grandes no queratinizante SAI
8073/3 Ca. de células escamosas, céls. pequeñas, no queratinizante SAI
8076/3 Ca. de células escamosas microinvasor
8090/3 Ca. de células basales SAI
8140/3 Adenocarcinoma SAI
8318/3 Ca. de células renales, sarcomatoide
8525/3 Adenocarcinoma polimorfo de grado bajo
8830/3 Histiocitoma fibroso maligno
9120/3 Hemangiosarcoma
9130/3 Hemangioendotelioma, maligno
9140/3 Sarcoma de Kaposi
9590/3 Linfoma maligno, SAI
9622/3 Linfoma maligno centrocítico (CIEO-1)
9652/3 Linfoma de Hodgkin, celularidad mixta, SAI
9680/3 Linfoma maligno, células B grandes, difuso, SAI
9690/3 Linfoma folicular, SAI
9750/3 Histiocitosis maligna

13.- Extensión tumoral

Describe el grado de extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y/o el primer tratamiento. En la actualidad, el SIDC se encuentra en periodo de transformación de sus categorías, para adaptar el estándar determinado por el SEER y el KCR (*Kentucky Cancer Registry*). Sin embargo, nuestras categorías son las vigentes en el momento del estudio:

2 Localizado. El tumor está confinado en el órgano de origen. Independientemente del T, el N=0.

4 Regional. El tumor se ha extendido regionalmente. Nuestra versión no diferencia entre regional SAI, por extensión directa, a ganglios linfáticos o ambas como recoge actualmente el SIDC. El N=1.

6 Diseminado. Actualmente recogida como “Metástasis a distancia”. Implica extensión sin continuidad aparente, el tumor ha crecido más allá de los tejidos adyacentes y ha desarrollado tumores secundarios o metastáticos. Independientemente del T y del N, M=1.

9 Desconocido. No existe suficiente información como para determinar de una manera fehaciente la extensión tumoral.

Es necesario utilizar esta numeración y no una correlativa, para mantener la compatibilidad con lo propuesto por la OMS, la Union Internationale Contre le Cancer (UICC) y la International Cancer Patient Data Exchange System (ICPDES) (155).

La extensión tumoral *in situ* no se incluye puesto que en la actualidad sólo se reconoce la misma en mama y vejiga (69).

Esta clasificación encuentra su correspondencia con el estadiaje TNM, 7ª edición (2010) (13), para la localización “lengua”, reflejada en la Tabla 2.

ESTADIO	T	N	M	ESTADIO LRD
Estadio I	T1	N0	M0	<i>Localizado</i>
Estadio II	T2	N0	M0	<i>Localizado</i>
Estadio III	T3	N0	M0	<i>Localizado</i>
	T1-T3	N1	M0	<i>Regional</i>
Estadio IVA	T4a	N0	M0	<i>Localizado</i>
	T4a	N1	M0	<i>Regional</i>
	T1-T4a	N2	M0	<i>Regional</i>
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0	<i>Regional</i>
	T4b	Cualquier N	M0	<i>Regional</i>
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1	<i>Diseminado</i>

Tabla 2. Estadificación cáncer lengua: correspondencia entre el sistema de estadificación TNM y el LRD, empleado en el estudio.

14.- Tumores primarios múltiples (TPM)

La definición del término tumor primario múltiple se ajusta a la presencia de más de un tumor maligno en un mismo individuo.

Algunos autores consideran necesario el registrar los diferentes tumores de forma individual, no obstante la opinión mayoritaria y la que sustentamos es la de registrar al paciente e incluir esta posibilidad de dos o más tumores por paciente. Según los criterios de la IARC (156):

- 1 El reconocimiento de la existencia de dos o más tumores primarios no depende del tiempo de presentación.
- 2 Cáncer primario es aquel que se origina en una localización o tejido primario, no siendo una extensión, recurrencia o metástasis.
- 3 Otro tumor primario o múltiple será aquel que presente:
 - a. Igual localización pero diferente histología.
 - b. Igual histología pero diferente localización. Pueden ser sincrónicos o no sincrónicos.
 - c. Distinta histología y distinta localización.

Son características necesarias para poder constituirse y registrarse como tumor primario múltiple las siguientes:

1.- El intervalo de tiempo entre la aparición de los tumores no interviene en la definición de tumor primario múltiple.

2.- Se reconoce un tumor diferente en cada órgano, par de órganos o tejido, siendo esto definido por los tres primeros dígitos de la CIE-O3 que deben ser diferentes. En el caso de la lengua, se considera como un único órgano a los códigos C01 y C02 (base de la lengua y otras partes de la lengua y las no especificadas), que se corresponden con el código 141 de la CIE-O1.

La presencia de tumores primarios múltiples se codificará de acuerdo con los siguientes criterios:

- 1 No
- 2 Sí, verdadero
- 3 Dudoso
- 4 TPM clínico
- 9 Sin especificar o Desconocido

El tumor primario múltiple verdadero es aquel que ha sido confirmado histológicamente, mientras que el clínico es aquel en el que falta dicha confirmación.

Datos del tratamiento

15.- Tratamiento en otro centro

Se codifica de la siguiente forma:

- 0 No aplicable
- 1 Cirugía
- 2 Radioterapia
- 3 Cirugía + Radioterapia
- 4 Quimioterapia
- 5 Cirugía + Quimioterapia
- 6 Radioterapia + Quimioterapia
- 7 Cirugía + Radioterapia + Quimioterapia
- 8 Otras terapias
- 9 Desconocido, sin información.

16.- Fecha del primer tratamiento en otro centro

Es la fecha en que se comienza el tratamiento considerado en el apartado anterior.

17.- Fecha del primer tratamiento en el centro que informa

18.- Tratamiento en el centro que informa

Se registran cinco variables secuenciales que informan sobre el tratamiento que ha recibido el paciente por su tumor primitivo durante los seis primeros meses después del diagnóstico. El tratamiento por recidivas no está incluido. Se codifica de la siguiente forma:

- 0 Sin tratamiento
- 1 Cirugía
- 2 Radioterapia
- 3 Trasplante de médula ósea
- 4 Quimioterapia
- 5 Hormonoterapia
- 6 Inmunoterapia
- 7 Tratamiento paliativo o sintomático
- 8 Otras terapias
- 9 Desconocido o sin información

19.- Evolución

Cada aniversario se codifica como variable revisión 1, revisión 2 y así sucesivamente, recogándose en cada una de ellas información sobre el estado vital del paciente:

- 0 No aplicable
- 1 Vivo, libre de enfermedad
- 2 Vivo, con tumor
- 3 Vivo, sin otra especificación
- 4 Fallecido
- 8 Sin información
- 9 Desconocido o perdido definitivamente

Datos del fallecimiento y supervivencia

20.- Fecha de la muerte

21.- Causa de muerte respecto al tumor.

Registra la causa que ha llevado al paciente a la muerte para poder diferenciar cuándo se debe al propio tumor y cuándo a otras causas.

Es imprescindible en los cálculos de mortalidad y supervivencia, pues nos permite seleccionar los casos en los que la muerte se debe exclusivamente al cáncer.

Se utilizan las siguientes variables:

- 0 Paciente vivo o perdido en el seguimiento.
- 1 Progresión tumoral
- 2 Complicaciones clínicas
- 3 Toxicidad post-tratamiento
- 4 No relacionada con el tumor
- 9 Desconocida

22.- Fecha del último contacto

Es la fecha en la que se ha tenido la última noticia del paciente, bien por visita al hospital, contacto telefónico, intermediarios o por el fallecimiento, en cuyo caso coincide con la fecha de la muerte.

Es imprescindible para el análisis de supervivencia.

23.- Supervivencia

Es el tiempo en meses, desde la fecha de diagnóstico, hasta la fecha del último contacto con el paciente.

24.- Status

Informa sobre el estado del paciente en el último contacto que se establece con él:

- 1 Vivo
- 2 Fallecido
- 3 Sin información

VARIABLES MODIFICADAS/TRANSFORMADAS

En función de la literatura o de las necesidades del análisis estadístico se han añadido nuevas variables:

1.- Edad

Se han realizado cuatro variables de edad, con diferentes agrupaciones para facilitar su posterior discusión. Así, obtenemos las variables “edad en quinquenios”, “edad en decenios” y, tras el cálculo de la media, “menores de 65/ 65 o más años”, además de “edad en tres grupos”.

“Edad en quinquenios”

La población estudiada ha sido segmentada en 14 grupos etarios.

“Edad en decenios”

La realiza el SEER (157), y determina siete grupos: menor de 15 a 24 años, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65-74, 75 ó más años.

“Menores de 65 años/ 65 o más años”

“Edad en tres grupos”

Menor de 44 años, 45-64 años y 65 o más años.

2.- Histología

Dado el elevado número de grupos histológicos proporcionados por el SIDC, hemos preferido agruparlos para de algún modo paliar la dispersión encontrada.

“Grupos histológicos según CIE-O3”

Agrupamos los casos en función de los grandes grupos histológicos, según los tres primeros dígitos de su codificación CIE-O3, en:

- 1 Neoplasia SAI
- 2 Neoplasia epitelial SAI
- 3 Neoplasia de células escamosas
- 4 Neoplasia de células basales
- 5 Adenomas y adenocarcinomas
- 6 Neoplasias ductales y lobulillares
- 7 Neoplasias fibromatosas
- 8 Neoplasias de los vasos sanguíneos
- 9 Linfomas malignos SAI o difusos

10 Linfoma de Hodgkin

11 Linfoma de células B maduras

12 Neoplasia de histiocitos y de células linfoides accesorias

“Histologías agrupadas”

Se agregaron para evitar la dispersión de los datos y se distinguieron dos grandes grupos. Así, la variable creada contempla:

1 Neoplasias de células escamosas

2 Otras histologías

3.- Número de diagnósticos por quinquenios

El tiempo total del estudio se dividió en cuatro periodos, para valorar la evolución del número de diagnósticos:

1990-1994; 1995-1999; 2000-2004; 2005-2008.

4.- Localización anatómica

Agrupar las localizaciones en seis localizaciones principales:

1 Cara dorsal

2 Borde

3 Cara ventral

4 Amígdala

5 Sitios contiguos

6 Lengua SAI

5.- TPM

“TPM agrupados”

Una vez comprobado que no existen diferencias significativas entre las categorías “Sí, verdaderos” y “Sí, clínicos”, se agruparon para evitar la dispersión de los datos en:

- 1 Existen TPM
- 2 No existen TPM

6.- Referentes al tratamiento

“Tratamientos combinados”

Sintetiza en una sola variable las diferentes actitudes terapéuticas seguidos por los pacientes. Es el resumen de las variables secuenciales que ofrece el Registro.

- 1 Cirugía
- 2 Radioterapia
- 3 Quimioterapia
- 4 Paliativos
- 5 Otros
- 6 Cirugía + cirugía
- 7 Cirugía + radioterapia
- 8 Cirugía + quimioterapia
- 9 Radioterapia + cirugía
- 10 Radioterapia + quimioterapia
- 11 Quimioterapia + radioterapia
- 12 Quimioterapia + paliativos

- 13 Cirugía + cirugía + quimioterapia
- 14 Cirugía + radioterapia + cirugía
- 15 Cirugía + radioterapia + quimioterapia
- 16 Cirugía + quimioterapia + radioterapia
- 17 Radioterapia + quimioterapia + cirugía
- 18 Quimioterapia + cirugía + radioterapia
- 19 Quimioterapia + radioterapia + cirugía

“Secuencia de tratamientos más frecuentes”

Realizada para analizar las actitudes terapéuticas más frecuentemente empleadas.

- 1 Cirugía
- 2 Radioterapia
- 3 Quimioterapia
- 4 Paliativos
- 5 Cirugía + Radioterapia
- 6 Quimioterapia + Radioterapia
- 7 Cirugía + Quimioterapia + Radioterapia
- 8 Otros tratamientos

7.- Retraso en el comienzo del tratamiento (demora)

Es la diferencia, en días, entre la fecha del diagnóstico y la del inicio del tratamiento

- 1 Menos de 40 días

Este punto de corte se ha establecido en base a una decisión de consenso tomada por el Hospital de la Defensa Gómez Ulla, del mismo modo que lo han realizado otros investigadores empleando, al igual que nosotros, la misma metodología y procedencia de los datos (SIDC) (158-165).

8.- Mortalidad prematura

Son las muertes acontecidas en los 30 primeros días tras el tratamiento. Para calcularla hay que restar a la fecha del óbito la fecha del tratamiento. El resultado se dará en días. Una vez que se tenga esa variable “prematu” se recodifica en “prematu2” apartando en una de las categorías aquellos que tengan 30 días o menos que reflejará la mortalidad prematura.

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se llevó a cabo con el software estadístico del programa SPSS para Windows versión 19.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*, SPSS, Inc. Chicago, Illinois, EEUU) (166).

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se realiza la descripción de nuestra población a través de las diferentes variables, mediante tablas y gráficas de frecuencias y porcentajes.

ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Las relaciones entre las variables cualitativas se analizaron mediante la Chi cuadrado de Pearson.

La significación se consideró a nivel de $p < 0,05$.

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

La supervivencia se analizó mediante el método de Kaplan y Meier, también denominado “*estimación producto-límite*” (167). El método estima la probabilidad de supervivencia en un tiempo determinado aplicando la “*ley multiplicativa de las probabilidades*”, es decir, multiplicando la probabilidad de supervivencia en el tiempo anterior ($t - 1$) por la probabilidad de que los supervivientes hasta el tiempo $t - 1$ también sobrevivan en el tiempo t . El producto de estas probabilidades condicionadas sucesivas de cada intervalo, irá proporcionando las tasas acumuladas de supervivencia, desde el comienzo del estudio hasta el final de cada uno de ellos (168).

Se consideran “casos censurados” aquellos en los que no se ha completado el seguimiento a tiempo completo, y los fallecidos por una causa diferente al tumor primario.

La supervivencia es analizada en función de las distintas variables expuestas.

Los resultados se expresaron en porcentajes de supervivencia acumulada al primer año, 5º y 10º año, desde la fecha del diagnóstico.

Se obtuvieron las tablas de supervivencia, el tiempo medio de supervivencia en días, así como las curvas de supervivencia (función de supervivencia acumulada).

La influencia de las diferentes variables en la supervivencia se analizó mediante los métodos de Log Rank (Mantel Cox), Tarone-Ware y Breslow (Generalizado de Wilcoxon). Los niveles de significación utilizados fueron del 0,05 y del 0,001 (168, 169).

Este análisis univariante nos permite examinar los potenciales factores pronóstico que se relacionan de forma significativa con la supervivencia.

Supervivencia a tiempo completo o supervivencia causa-específica

Es la tasa de supervivencia acumulada definida como el tiempo de vida entre el diagnóstico y la muerte del paciente, exclusivamente, por causa de la progresión tumoral. Nos permite comparar la expectativa de vida del paciente con cáncer con la de otro individuo sin cáncer.

ANÁLISIS DE COX

Las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariante de Kaplan-Meier, fueron incluidas en el multivariante utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox (170).

Mediante este análisis se establece una jerarquía entre los distintos factores pronóstico. La estabilidad del modelo se asegura mediante la introducción de las variables con el sistema de Wald.

Se realizó una codificación de parámetros simples de las variables categóricas, referenciándolas a la categoría de mejor supervivencia.

Tanto las variables continuas como las categóricas fueron transformadas en variables “dummy”, estableciéndose los correspondientes puntos de corte, determinándose k-1 niveles, mediante método parcial; en todo momento el nivel de referencia fue el primero (171). Se consideraron significativos valores de $p \leq 0,05$.

El sistema proporciona todos los pasos, con las variables introducidas en cada uno de ellos hasta que obtiene una ecuación final con las variables significativas (proporciona los coeficientes y sus intervalos de confianza).

RESULTADOS

EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA

El estudio descriptivo consta a su vez de dos grandes apartados: primero, el que incluye las características de la población, las características del tumor y las del diagnóstico y tratamiento; segundo, el capítulo de la mortalidad.

Con la finalidad de facilitar la lectura de los resultados, se ha procedido a presentar de forma conjunta la descripción de nuestra población, con el análisis de las posibles asociaciones entre las distintas variables.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

La población estudiada consta de 610 pacientes diagnosticados de cáncer de lengua, recogidos de la base de datos del Registro Central de Tumores de la Comunidad de Madrid entre los años 1990 y 2008.

El número de pacientes diagnosticados por quinquenios se mantuvo constante los primeros 15 años. Sin embargo, entre 2005 y 2008, el número de casos declarados en el Registro de Tumores disminuye, probablemente debido al hecho de que los ejercicios administrativos se cierran a 31 de diciembre y nosotros en el último año lo cerramos en marzo de 2008 (Gráfico 1).

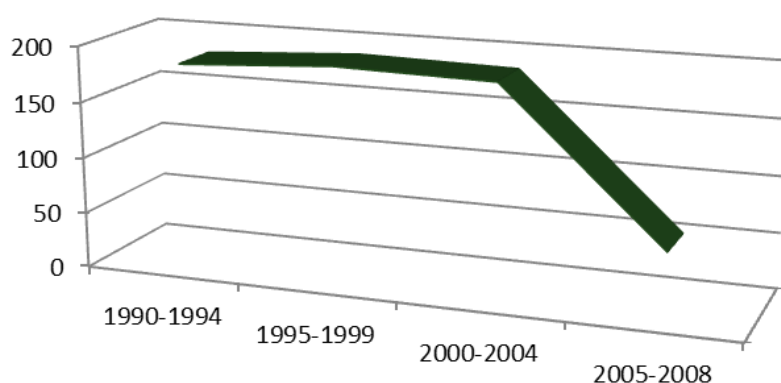


Gráfico 1. Distribución del número de casos a lo largo del estudio.

EDAD

En el momento del diagnóstico, los pacientes tenían edades comprendidas entre los 16 y 94 años, con un rango de 77,88 años, siendo la edad media de 61,53 años (con una desviación estándar de 13,95 años).

Al agrupar los pacientes por quinquenios, observamos que el mayor número de diagnósticos se produce a partir de los 45 años, siendo el grupo de 60 a 64 años aquél con mayor número de casos (91 casos, 14,9% del total), (Gráfico 2). En el Gráfico 3 podemos observar la distribución de los pacientes por decenios. Dado que se observó un incremento prácticamente continuo desde los 45 a los 64 años para luego volver a descender, se realizó un punto de corte en los 65 años que nos permitió una mejor distribución de los casos para su estudio. Así pues, tendríamos que 337 pacientes (55,2%) de nuestra base eran menores de 65 años y 273 (44,7%) de esta edad o mayores.

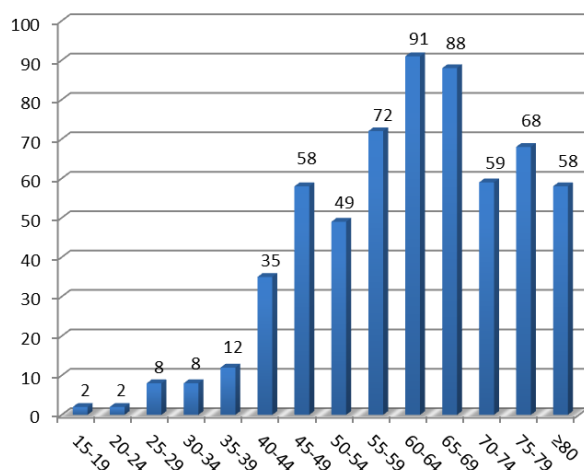


Gráfico 2. Casos diagnosticados por grupos de edad en quinquenios.

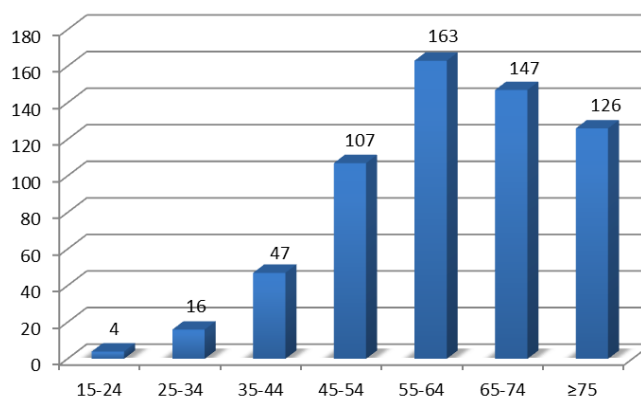


Gráfico 3. Casos diagnosticados por grupos de edad en decenios según la agrupación etaria establecida por el SEER.

Asimismo, se realizó otro punto de corte en los 45 años para poder observar el comportamiento del tumor en los pacientes más jóvenes. De esta forma, observamos que los pacientes de entre 15 y 44 años suponen un 11% del total (67 casos), los de 45 a 64 años representan el 44,2% (270 casos) y los mayores de 65 años, el 44,7% (273 casos) (Gráfico 4).

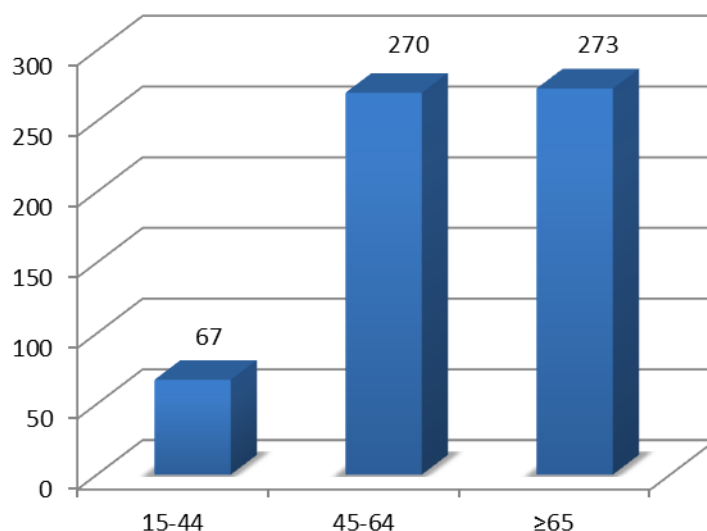


Gráfico 4. Distribución de los casos diagnosticados en tres grupos de edad.

A lo largo de los años del estudio, las proporciones de los tres grupos de edad permanecen constantes, sin que las diferencias encontradas sean estadísticamente significativas ($p>0,05$) (Gráfico 5).

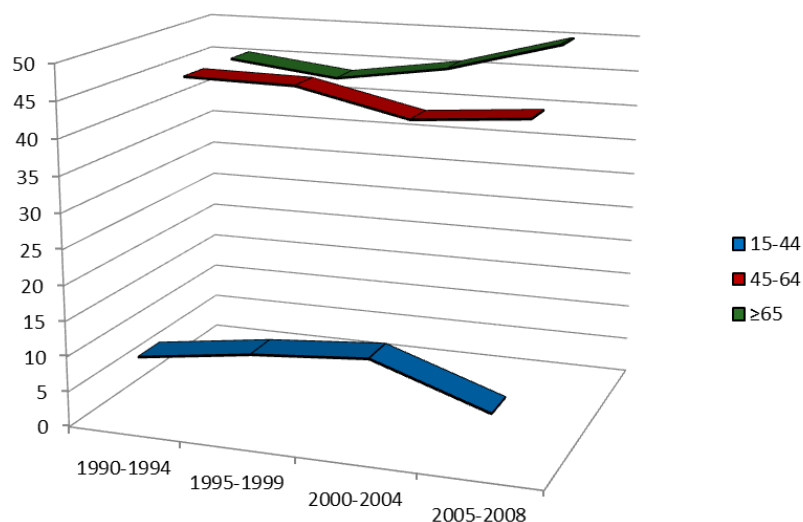


Gráfico 5. Evolución de las proporciones entre los tres grupos de edad a lo largo del periodo de estudio.

El modelo de regresión explica el número de casos en función de la edad del paciente con una aceptable correlación, $R^2 = 0,7995$ (Gráfico 6). El modelo estadístico empleado es una regresión polinómica de segundo grado.

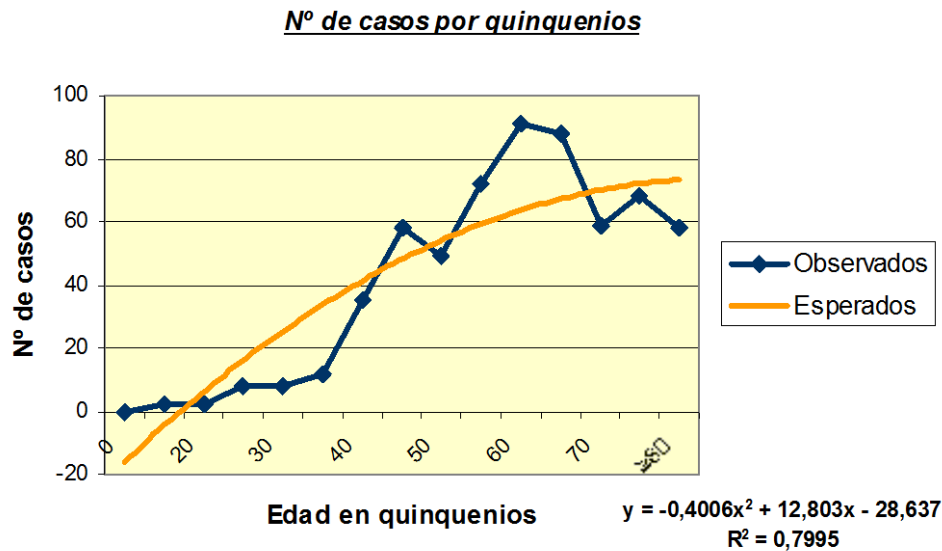


Gráfico 6. Número de casos en función de la edad.

Dado que parece existir un punto de inflexión en los 65 años, si repetimos el análisis en los dos grupos, mayores y menores de 65 años, observamos que el número de casos crece con la edad hasta los 65, para a partir de ahí decrecer, obteniendo en la primera serie un coeficiente de correlación más alto que si el análisis se completa en una sola gráfica (Gráficos 7 y 8).

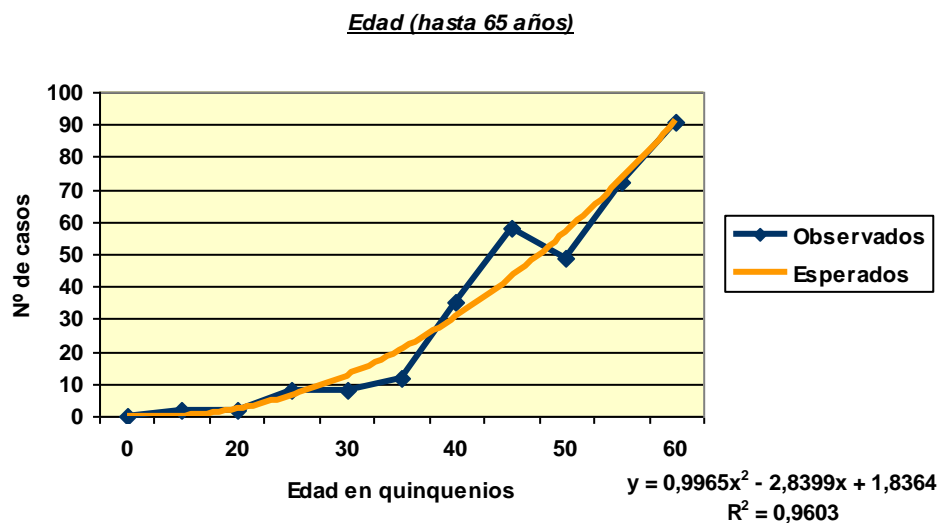


Gráfico 7. Número de casos en función de la edad hasta 65 años.

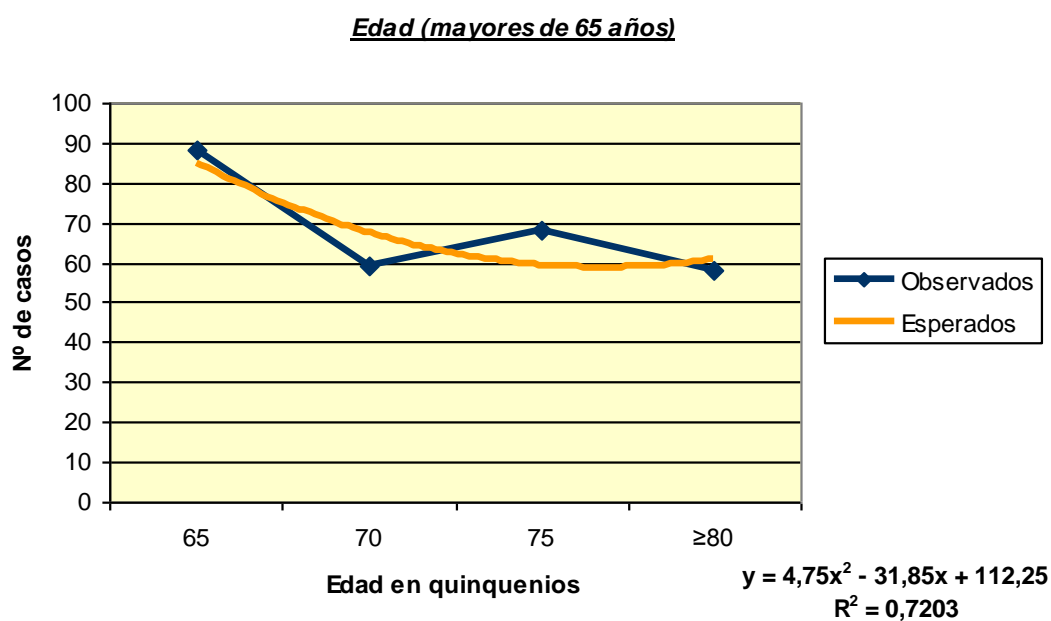


Gráfico 8. Número de casos en función de la edad en mayores de 65 años.

SEXO

La neoplasia en nuestra población afectó más a los varones (413 casos que suponían un 67,7%) que a las mujeres (197 casos, 32,29%). La razón de sexo encontrada fue de 2,09:1.

Durante los tres primeros periodos estudiados la proporción entre hombres y mujeres se mantuvo prácticamente constante, ya que tanto en hombres como en mujeres el número de casos apenas varió, no siendo estadísticamente significativas las diferencias entre quinquenios ($p > 0,05$). (Gráfico 9).

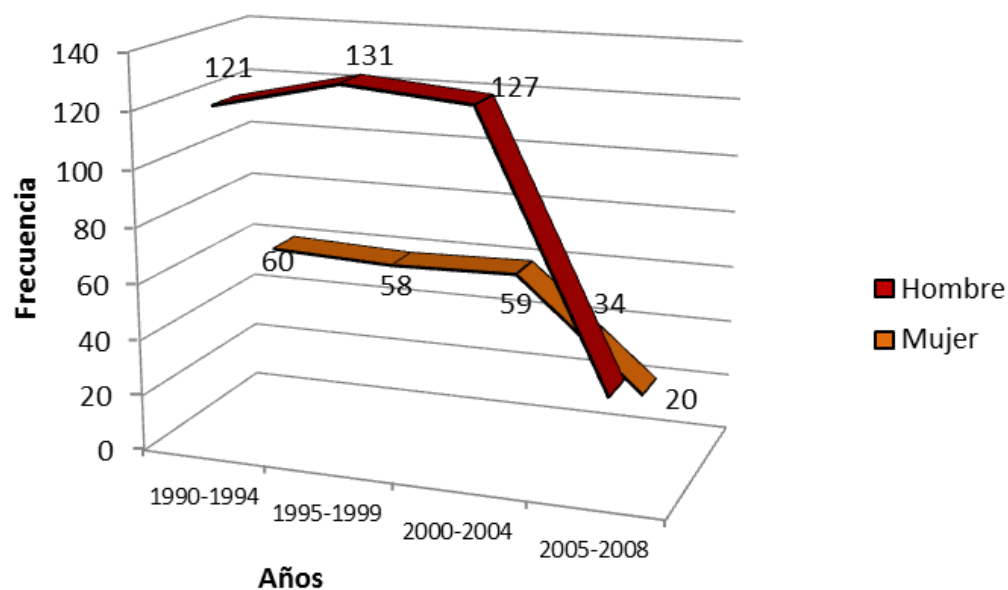


Gráfico 9. Distribución del número de casos por sexos para cada periodo.

EDAD Y SEXO

La edad media para los hombres en el momento del diagnóstico fue de 60 años (desviación estándar, DE: 12,9) mientras que para las mujeres fue de 4 años por encima de esa cifra, 64,7 años (DE: 15,4). La edad media entre los hombres es prácticamente la global ($p < 0,001$). Gráfico 10.

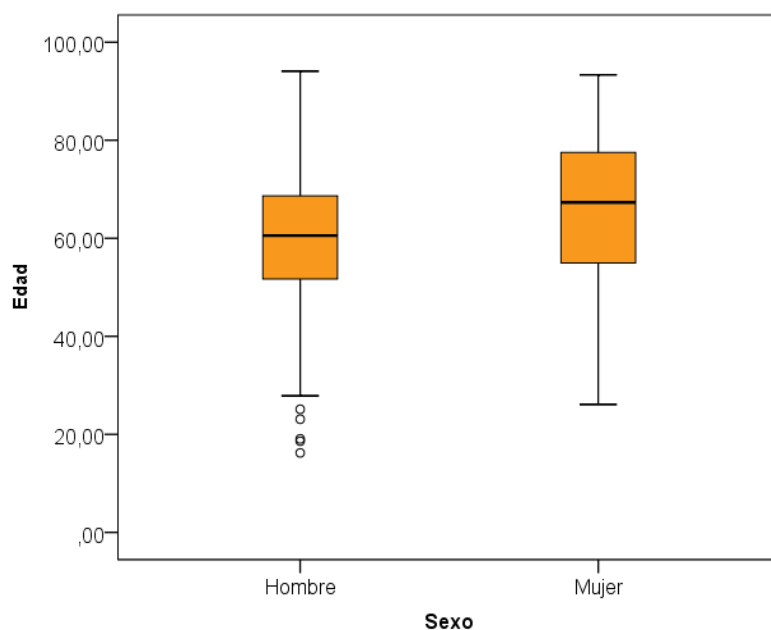


Gráfico 10. Edad media de los pacientes según el sexo.

Al analizar la distribución por sexos y edades, observamos que la mayor parte de los diagnósticos entre los hombres se producen antes de traspasar la barrera de los 65 años, mientras que entre las mujeres se van a producir más diagnósticos a partir de esa edad, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$) (Gráfico 11).

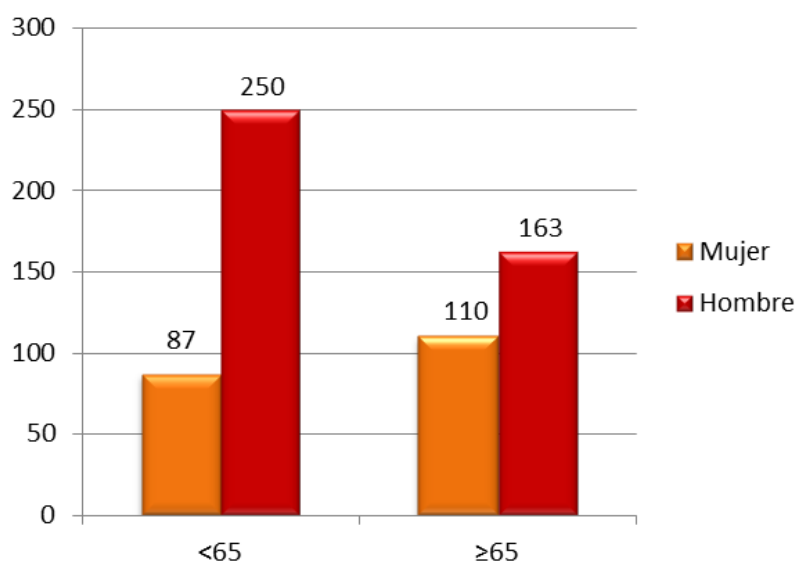


Gráfico 11. Distribución del nº de casos de mayores y menores de 65 años en cada sexo.

Estudiando la distribución de los casos en los tres grupos de edad, comprobamos que también entre los pacientes más jóvenes predominan los diagnósticos entre los hombres, siendo también en este caso las diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$) (Gráfico 12).

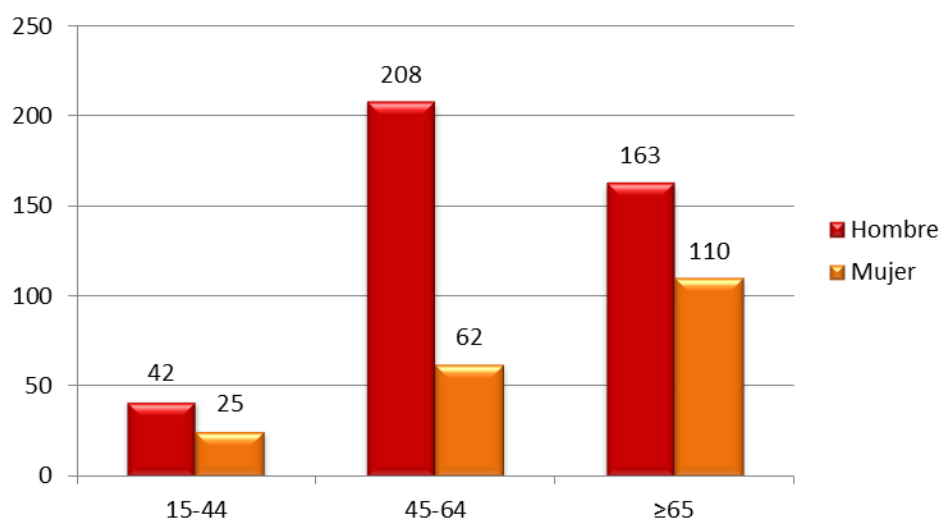


Gráfico 12. Distribución del número de casos en los tres grupos de edad, por sexos.

CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

HISTOLOGÍA

Atendiendo al aspecto histológico, el Registro de Tumores nos proporciona la distribución que se muestra en la Tabla I. Las neoplasias de células escamosas son las que representan el grupo más numeroso, con un 94,9% de la población (579 casos).

Histología CIE-O3		
Tipo histológico	Frecuencia	Porcentaje
8000/3 Neoplasia maligna	8	1,3
8010/3 Carcinoma (Ca.) SAI	4	0,6
8020/3 Ca. Indiferenciado SAI	1	0,2
8032/3 Ca. Células fusiformes SAI	2	0,3
8070/3 Ca. De células escamosas SAI	555	90,9
8071/3 Ca. células escamosas queratinizante SAI	20	3,3
8072/3 Ca. Células escamosas, cél. grandes no queratinizante SAI	1	0,2
8073/3 Ca. Células escamosas, cél. Pequeñas, no queratinizante SAI	1	0,2
8076/3 Ca. Células escamosas microinvasor	2	0,3
8090/3 Ca. Células basales	3	0,5
8140/3 Adenocarcinoma SAI	1	0,2
8318/3 Ca. Células renales, sarcomatoide	1	0,2
8525/3 Adenocarcinoma polimorfo de grado bajo	1	0,2
8830/3 Histiocitoma fibroso maligno	1	0,2
9120/3 Hemangiosarcoma	1	0,2
9130/3 Hemangioendotelioma, maligno	1	0,2
9140/3 Sarcoma de Kaposi	1	0,2
9590/3 Linfoma maligno, SAI	1	0,2
9622/3 Linfoma maligno centrocítico	1	0,2
9652/3 Linfoma de Hodgkin, celularidad mixta, SAI	1	0,2
9680/3 Linfoma maligno, células B grandes, difuso, SAI	1	0,2
9690/3 Linfoma folicular, SAI	1	0,2
9750/3 Histiocitosis maligna	1	0,2
Total	610	100,0

Tabla I. Distribución de casos según tipo histológico CIE-O3.

Agrupando los casos atendiendo a características histológicas semejantes según los grupos recogidos en la CIE-O3, continúan siendo los carcinomas de células escamosas (CCE) el grupo con mayor frecuencia, teniendo los demás tumores una representación más bien escasa, razón por la cual parece lógico agruparlos en una sola categoría para el posterior análisis estadístico (Tabla II).

Histología CIE-O3		
Grupo histológico	Frecuencia	Porcentaje
Neoplasias SAI	8	1,3
Neoplasias epiteliales SAI	7	1,1
Neoplasias células escamosas	579	94,9
Neoplasias células basales	3	0,5
Adenomas y adenocarcinomas	2	0,3
Neoplasias ductales y lobulillares	1	0,2
Neoplasias fibromatosas	1	0,2
Neoplasias vasos sanguíneos	3	0,5
Linfomas malignos SAI o difusos	1	0,2
Linfoma Hodgkin	1	0,2
Linfoma células B maduras	3	0,5
Neoplasias histiocitos y de células linfoides accesorias	1	0,2
Total	610	100,0

Tabla II. Distribución de casos por grupos histológicos (CIE-O3).

En la Tabla III, observamos en detalle la distribución de los distintos tipos de CCE. El 95,7% estuvo constituido por CCE SAI.

Subgrupo histológico en el CCE	Frecuencia	Porcentaje
8070/3 Ca. De células escamosas SAI	555	95,7
8071/3 Ca. células escamosas queratinizante SAI	20	3,4
8072/3 Ca. Células escamosas, cél. grandes no queratinizante SAI	1	0,1
8073/3 Ca. Células escamosas, cél. Pequeñas, no queratinizante SAI	1	0,1
8076/3 Ca. Células escamosas microinvasor	2	0,3
Total	579	100,0

Tabla III. Distribución de casos de CCE según subgrupos histológicos.

Según se ha descrito en sujetos y métodos, para realizar el análisis se empleó la variable “Histologías agrupadas” en función de los tipos histológicos más característicos en este órgano: Neoplasias de células escamosas y otras histologías, obteniéndose las frecuencias y porcentajes que se describen en la tabla IV.

Grupo histológico	Frecuencia	Porcentaje
Neoplasias células escamosas (CCE)	579	94,9
Otras histologías	31	5,1
Total	610	100,0

Tabla IV. Distribución de casos por histologías agrupadas.

HISTOLOGÍA Y EDAD

La edad media en el momento del diagnóstico entre los pacientes con carcinoma de células escamosas fue de 61,6 años (DE: 13,8), muy similar a la encontrada entre los pacientes que presentaban otras histologías, que fue de 59,1 (DE: 15,4). ($p>0,05$). Gráfico 13.

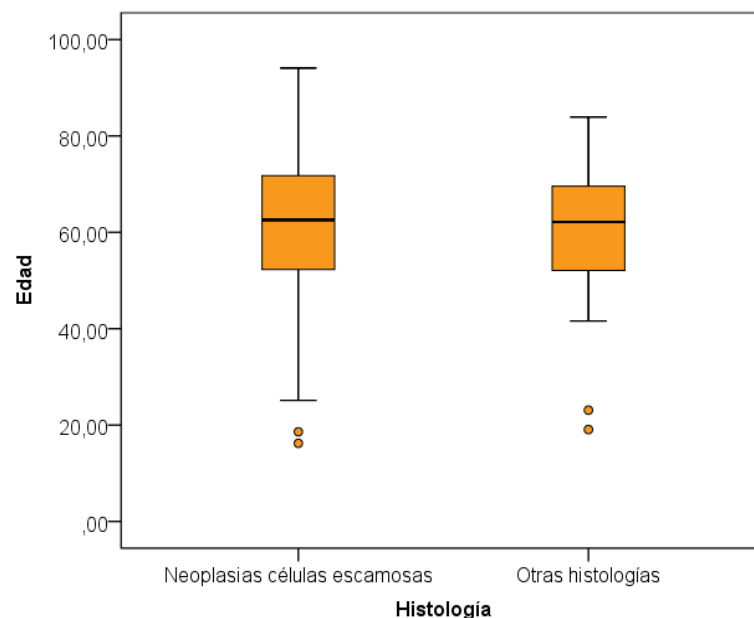


Gráfico 13. Edad media de los pacientes con cáncer lingual en función de la histología.

Distribución de los tipos histológicos en cada grupo etario

Si dividimos a la población en los dos grupos etarios, podemos observar cómo del total de CCE, algo más de la mitad (318 casos) tienen lugar antes de los 65 años, y prácticamente la mitad (261 casos), después de esta edad. De forma similar, observamos que en el grupo de Otras histologías los menores de 65 años superan en número a los mayores de esta edad. No se encontró significación estadística ($p>0,05$) (Tabla V).

Histología	Menores de 65	65 años o más
Carcinomas células escamosas	318	261
Otras histologías	19	12

Tabla V. Distribución de los grupos histológicos en función de la edad.

El tipo histológico más frecuente en prácticamente todas las décadas de la vida es el CCE, siendo el único entre los 25 y los 34 años (Gráfico 14).

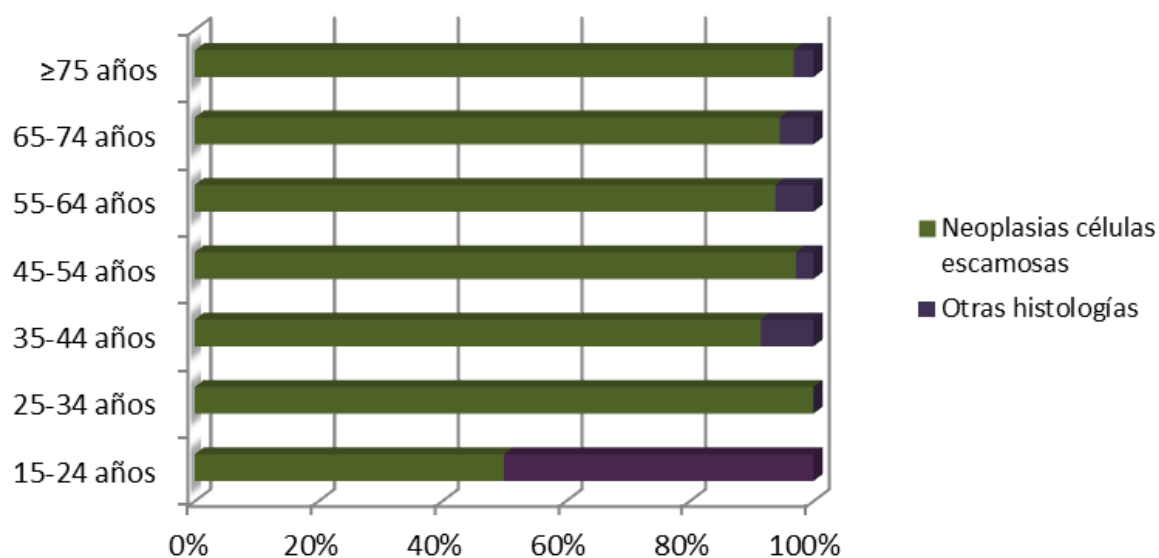


Gráfico 14. Distribución, en porcentajes, de los diferentes tipos histológicos por grupos de edad en decenios.

Distribución de los grupos etarios en cada tipo histológico

El dominio del CCE se observa mejor al hacer una distribución de frecuencias (Gráfico 15), pues es el mayoritario en número de casos en todo momento. Así, al analizar el patrón evolutivo del CCE, observamos que en las primeras décadas de la vida su incidencia es muy escasa. Comienza a partir de los 35 años un importante ascenso que continúa hasta los 55-64 años, edad en la que alcanza su pico máximo y a partir de la cual comienza a disminuir.

Por el contrario, el grupo de Otras neoplasias sigue un patrón irregular, pues comienza con un porcentaje del 50% del total de casos entre los 15 y los 24 años (2 casos), desaparece en la siguiente década para después volver a ascender hasta un 8,5% (4 casos), después disminuir a un 2,8% (3 casos), en las dos siguientes décadas ronda el 5,5-6%, y en el último grupo etario desciende hasta un 3% (4 casos). De esta manera, presenta una distribución ondulante que puede deberse al variopinto grupo de neoplasias que constituyen esta agrupación.

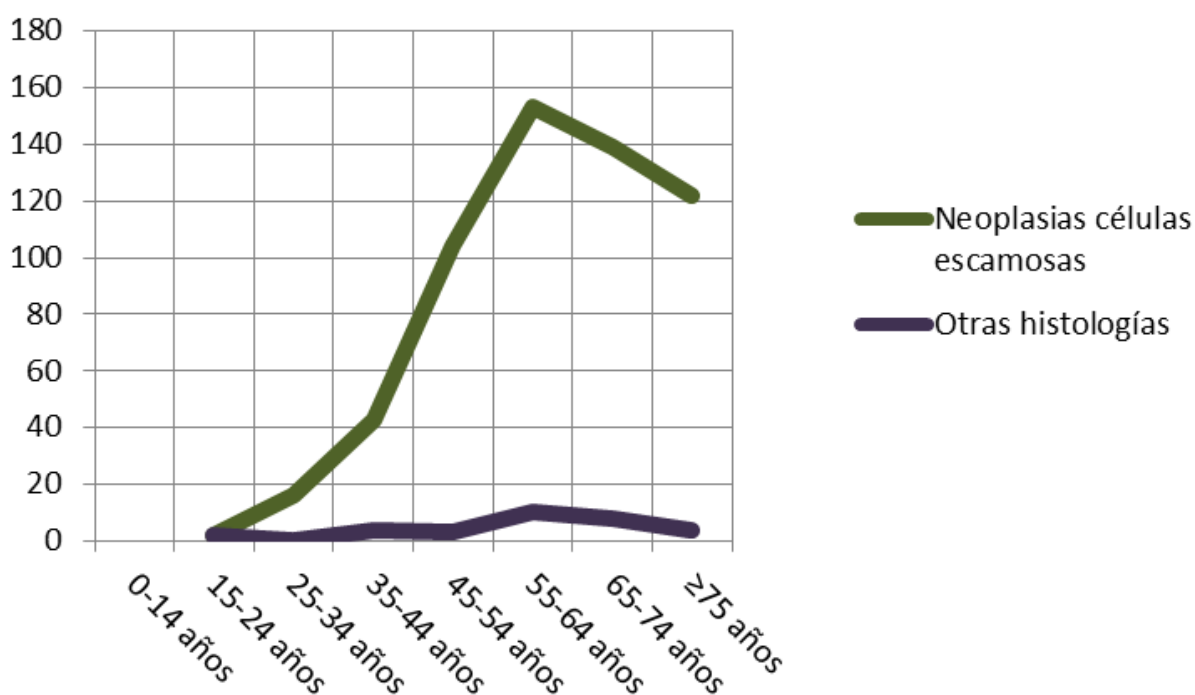


Gráfico 15. Distribución de frecuencias de los grupos de edad en decenios en cada tipo histológico.

HISTOLOGÍA Y SEXO

Distribución de sexo en cada grupo histológico

En ambos grupos estudiados son los hombres los más afectados. El 66,7% (386 casos) de los CCE hallados en nuestra población son hombres, frente a un 33,3% (193 casos) de mujeres. En el grupo de Otras histologías, también los hombres aparecen con más frecuencia (87,1%, 27 casos) que las mujeres (12,9%, 4 casos), no debiéndose estas diferencias al azar ($p<0,05$) (Gráfico 16, Tabla VI).

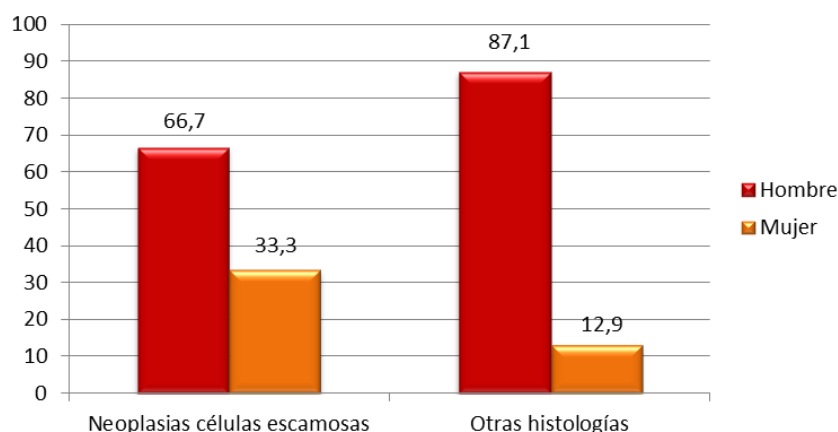


Gráfico 16. Distribución de porcentajes de hombre/mujer en cada tipo histológico.

Histología	Razón H:M
CCE	2:1
Otros	6,75:1

Tabla VI. Razón de sexo para cada tipo histológico.

Distribución de histologías por sexo

Del total de neoplasias en los hombres, el grupo más frecuente está formado por las neoplasias de células escamosas con 386 casos (93,5%), en contraste con los 27 casos en el grupo de Otras histologías (6,5%). Entre las mujeres, las diferencias entre ambos grupos se acusan más, con 193 casos de neoplasias de células escamosas (98%) frente a sólo 4 casos (2%) de otras histologías. Las diferencias encontradas no se debieron al azar ($p<0,05$) (Gráfico 17).

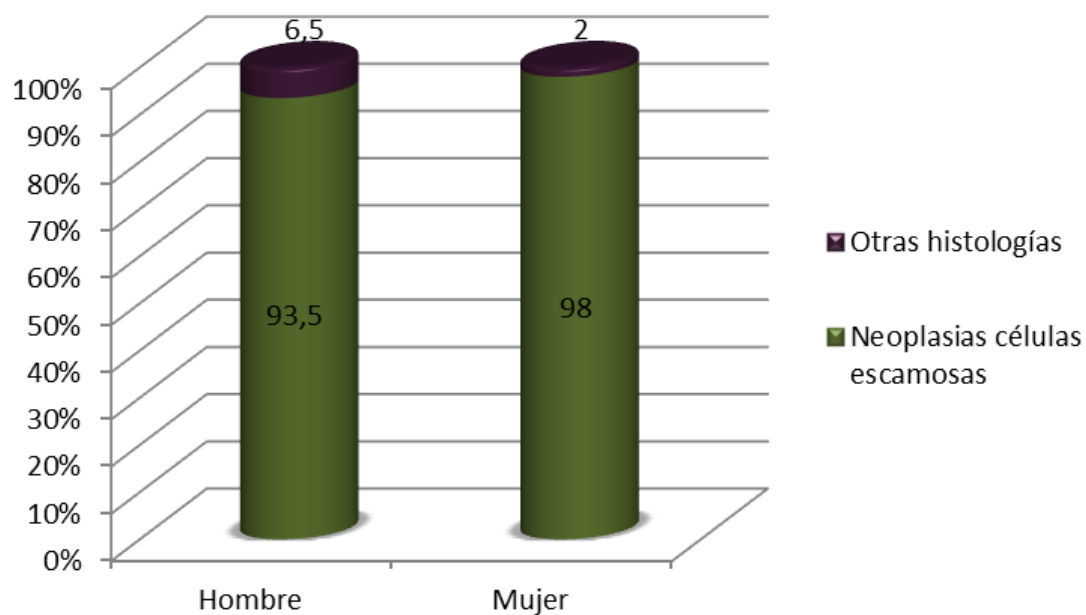


Gráfico 17. Porcentaje de cada tipo histológico en función del sexo.

EXTENSIÓN TUMORAL

En el momento del diagnóstico, el 59% de los casos (n=360) presenta un estadio localizado, y el 35,2% (n=215) se presenta con afectación regional. Solamente aparecen en nuestra población un 4,8% (n=29) de los casos con una afectación diseminada (Gráfico 18).

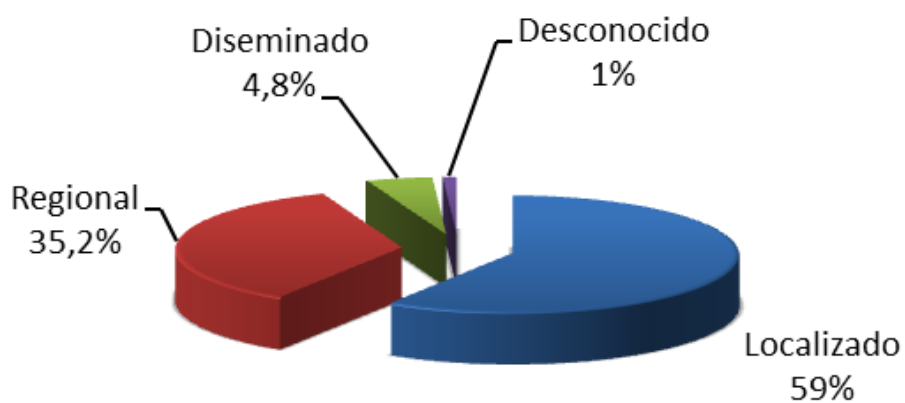


Gráfico 18. Distribución del estadio al diagnóstico, en porcentajes.

EXTENSIÓN TUMORAL: EVOLUCIÓN EN EL PERIODO DE ESTUDIO

Se observaron algunos cambios a lo largo de los años del estudio en cuanto al estadio al diagnóstico. En todos los periodos estudiados la extensión localizada es la más frecuente con aproximadamente el 60%. La regional sigue ocupando el segundo lugar con alrededor del 33%, aunque se observa una evolución descendente en los distintos periodos estudiados; por el contrario, los tumores diseminados llevan un camino ascendente a lo largo de los años, empezando con un 1,7% hasta alcanzar el 13% en el último periodo. Esta evolución a lo largo del tiempo no se debió al azar ($p<0,05$) (Gráfico 19).

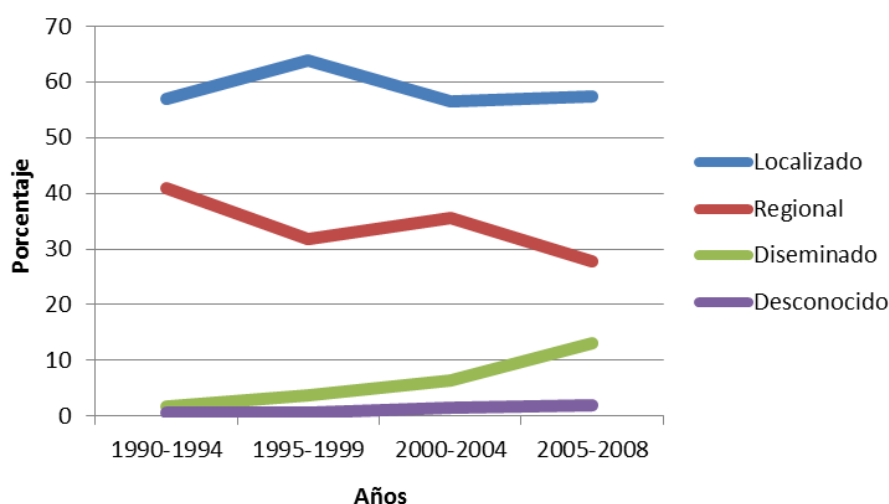


Gráfico 19. Distribución del estadio al diagnóstico a lo largo de los años del estudio (en porcentajes).

EXTENSIÓN Y EDAD

Al comparar la edad media encontrada en las tres extensiones tumorales estudiadas, apreciamos que son muy similares a la edad media global. Así, los pacientes que presentaron una extensión localizada presentaron una edad media de 62,2 (DE: 14,4), mientras que entre los pacientes con tumores regionales ésta fue de 60,1 (DE: 12,5), y en el caso de los diseminados de 60,1 (DE: 15,4). La edad media en las tres extensiones contrasta con la encontrada en los tumores de extensión desconocida, que fue de 78,7 (DE: 10,2). ($p<0,01$). Gráfico 20.

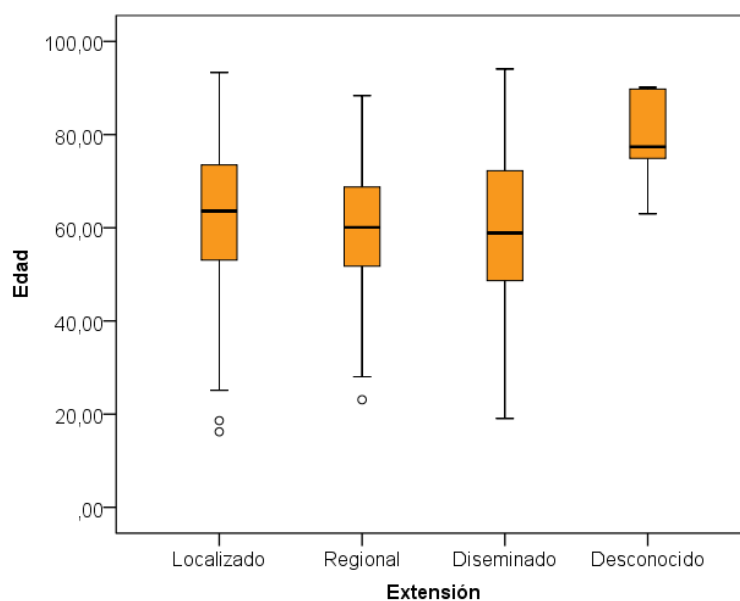


Gráfico 20. Edad media de los pacientes en función de las diferentes extensiones al diagnóstico del cáncer lingual.

Tanto entre los menores como entre los mayores de 65 años, la forma localizada es la más frecuente (64 vs 54,9%, respectivamente), seguida de la regional y finalmente la diseminada. Cabe destacar que es entre los pacientes menores de 65 años donde encontramos un porcentaje mayor de casos tanto de estadios regionales (39,2%, 132 casos) como diseminados (5,6%, 19 casos), en comparación con los mayores de esta edad (30,4% -83 casos- de regionales, 3,7% -10 casos- de diseminados), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (Gráfico 21).

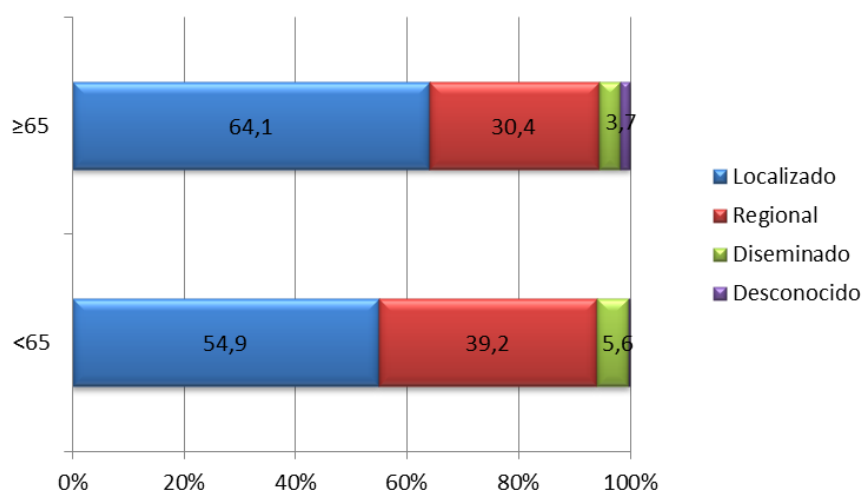


Gráfico 21. Distribución del estadio al diagnóstico, en porcentajes, en menores y mayores de 65 años.

Es por este motivo por el que se optó por analizar en mayor profundidad en qué grupos etarios se daban estos estadios más avanzados, encontrándose en los pacientes de 45 a 64 años un 40,8% de tumores con estadios regionales, y un 6% de tumores con estadios diseminados. El grupo de pacientes con edades comprendidas entre los 15 y 44 años de edad mostró porcentajes similares a los hallados en los mayores de 65 años. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p<0,05$) (Gráfico 22).

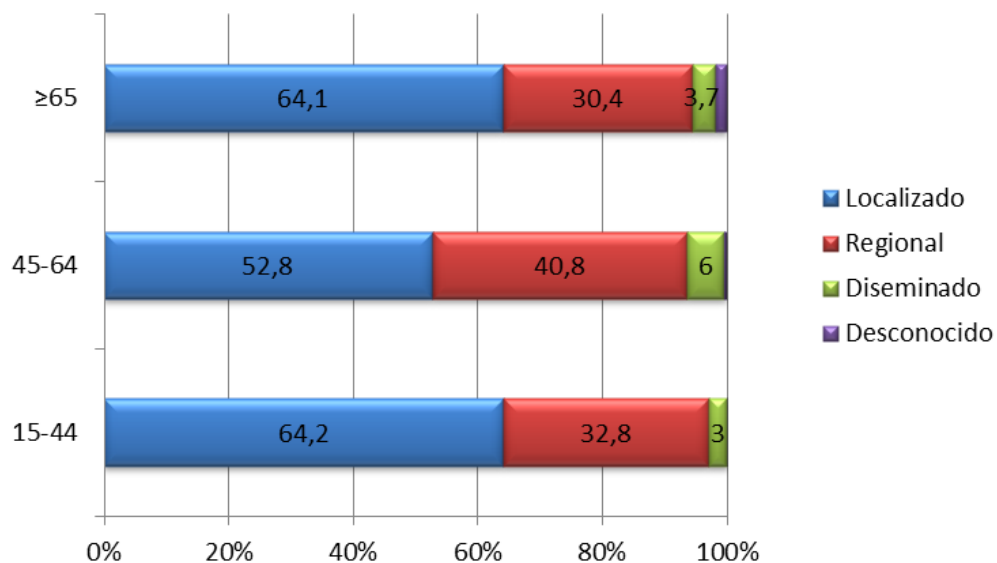


Gráfico 22. Distribución del estadio al diagnóstico en porcentajes, en función de la edad en tres grupos.

Al estudiar los casos por decenios, seguimos observando el predominio de la forma localizada. Podemos observar que es en los grupos etarios de 35-44, 45-54, y 55-64 años, donde se da un mayor porcentaje de estadios regionales con un 38,3%, 44,9% y 38% respectivamente de casos. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p<0,005$) (Gráfico 23).

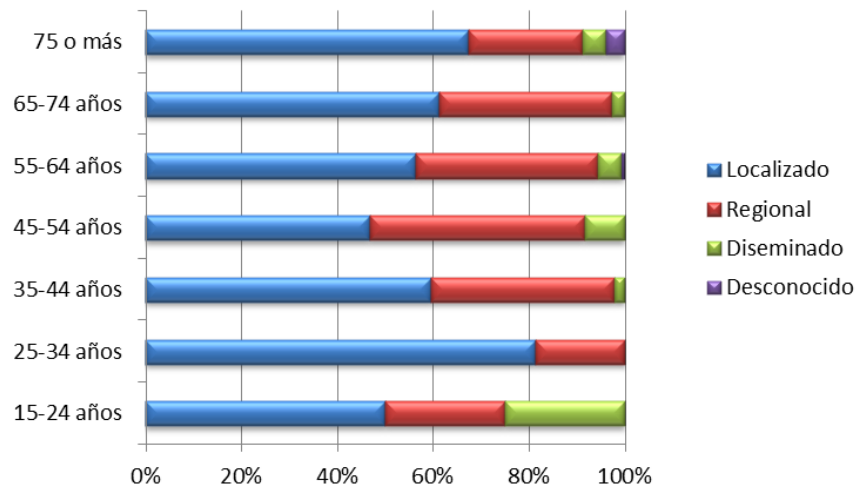


Gráfico 23. Distribución del estadio al diagnóstico, en porcentajes en cada grupo de edad en decenios.

EXTENSIÓN Y SEXO

Conforme se produce un avance en el estadio al diagnóstico, va aumentando la razón de sexo. De esta forma, nos encontramos con que en estadios localizados esta razón es de 1,6:1 (225 hombres vs 135 mujeres), en regionales es de 3,05:1 (162 vs 53) y en los diseminados, de 6,25:1 (25 vs 4), no debiéndose estas diferencias al azar ($p < 0,001$). Gráfico 24.

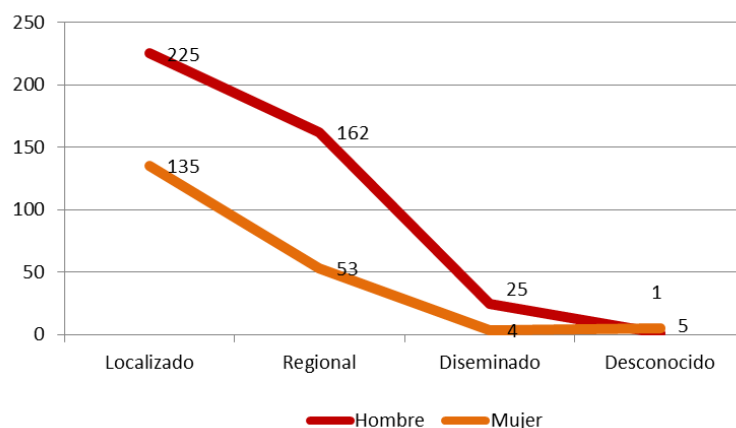


Gráfico 24. Distribución de frecuencias de los sexos en función del estadio.

La forma localizada es la más frecuente tanto en hombres (54,5%) como en mujeres (68,5%). Las formas regionales las encontramos en un 39,2% en hombres, en contraste con el 26,9% que se da entre las mujeres. Los estadios diseminados, se observan solo en el 6,1% de los hombres y el 2% de las mujeres. Por tanto, se intuye una tendencia a que en la mujer los casos se diagnostican en estadios más precoces, siendo además estadísticamente significativo ($p<0,001$) (Gráfico 25).

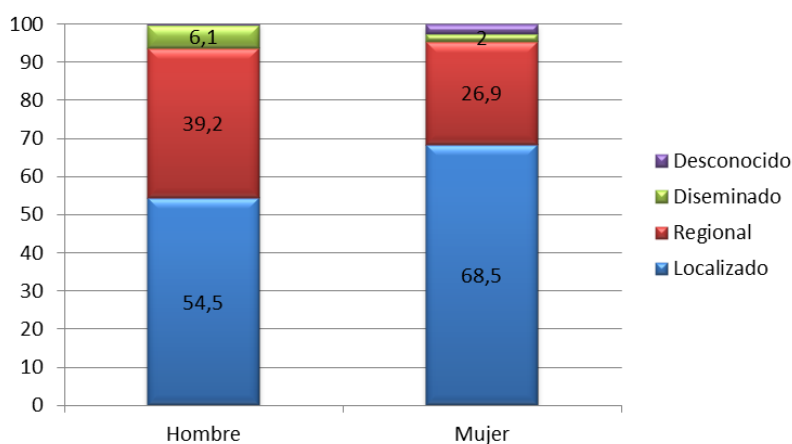


Gráfico 25. Distribución del estadio al diagnóstico, por sexos (en porcentajes).

EXTENSIÓN E HISTOLOGÍA

Distribución de los tipos histológicos en cada grado de extensión tumoral

El CCE se distribuyó de forma mayoritaria en el estadio “localizado” (58,9%, 341 casos), seguido por el “regional” (35,9%, 208 casos), con sólo 24 casos (4,1%) del total que presentaban un estadio “diseminado”. De forma similar, el resto de neoplasias (linfomas, adenomas) se diagnostican, fundamentalmente, en estadios locales (61,3%, 19 casos) y regionales (22,6%, 7 casos), con un 16,1% (5 casos) en estadios diseminados (Tabla VII). Estas diferencias no se debieron al azar ($p<0,05$).

Extensión	CCE	Otros	Total
Localizado	341	19	360
Regional	208	7	215
Diseminado	24	5	29
Desconocido	6	0	6
Total	579	31	610

Tabla VII. Distribución de los grupos histológicos en cada estadio tumoral.

Distribución del grado de extensión en cada grupo histológico

Ambos grupos histológicos se diagnostican principalmente en estadios locales. El grupo de las Neoplasias de células escamosas presenta un porcentaje elevado de estadios regionales, con un bajo número de diseminados. Esto no ocurre entre las Otras histologías, donde encontramos una menor proporción de regionales y por tanto una mayor proporción de diseminados. Estas diferencias no se debieron al azar ($p < 0,05$) (Gráfico 26).

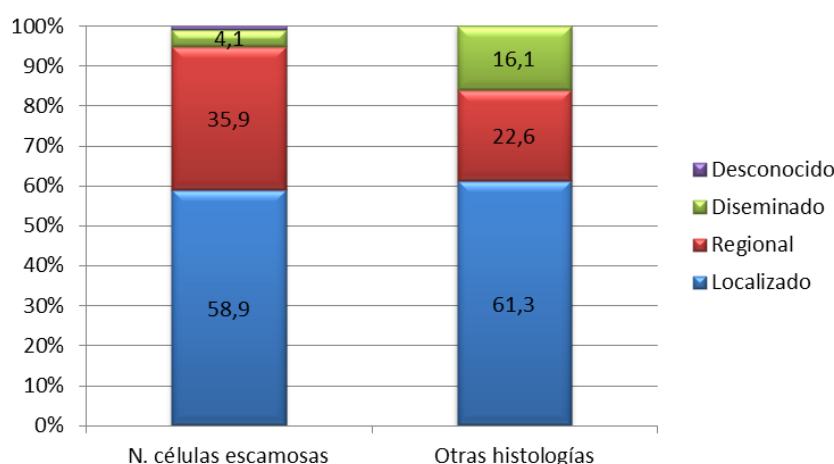


Gráfico 26. Distribución de la extensión tumoral en función de la histología.

Distribución de los distintos tipos de CCE y su relación con la extensión

En la Tabla VIII se refleja que, del total de CCE que se diagnosticaron, 579 casos, el grupo más frecuente lo forman los “CCE SAI” con 555 pacientes. De estos se obtuvo información de la extensión en 549 de ellos, encontrándose que el 59,2% son locales, el 35,3% regionales y el 4,3% diseminados. Esta asociación es estadísticamente significativa ($p < 0,005$).

Los tipos más agresivos como el queratinizante, fueron localizados y regionales, y el microinvasor presentó formas localizadas.

Subgrupo histológico en el CCE	localizado	regional	diseminado	desconocido	Total
Ca. De células escamosas SAI	329	196	24	6	555
Ca. células escamosas queratinizante SAI	10	10	0	0	20
Ca. Células escamosas, cél. grandes no queratinizante SAI	0	1	0	0	1
Ca. Células escamosas, cél. Pequeñas, no queratinizante SAI	0	1	0	0	1
Ca. Células escamosas microinvasor	2	0	0	0	2
Total	341	208	24	6	579

Tabla VIII. Distribución de frecuencias de casos de CCE y extensión tumoral.

LOCALIZACIÓN TUMORAL

El cáncer de lengua se localiza principalmente en el borde lateral de la misma, con un 46,4% de los casos, representando el resto de localizaciones porcentajes mucho más bajos. Sin embargo, un porcentaje importante está representado por la categoría SAI, con un 36,4% de los casos (Tabla IX).

	Localización tumoral	Frecuencia	Porcentaje
C02.0	Cara dorsal	37	6,1
C02.1	Borde	283	46,4
C02.2	Cara ventral	30	4,9
C02.4	Amígdala lingual	15	2,5
C02.8	Sitios contiguos	23	3,8
C02.9	Lengua SAI	222	36,4
	Total	610	100,0

Tabla IX. Localización del tumor.

LOCALIZACIÓN Y EDAD

La edad media de los pacientes con cáncer lingual varía en función de las distintas localizaciones tumorales.

Las mayores edades medias las encontramos entre los pacientes con tumores ubicados en cara dorsal, siendo la edad media de 61,8 (DE: 13,3); de 62,6 (DE: 13,7) en el caso de los de borde lateral; 58,6 (DE: 14,4) en los de la cara ventral; 59,7 (DE: 13,3) en sitios contiguos y finalmente 61,3 (DE: 14) en lengua SAI.

Los pacientes cuyos tumores se ubicaron en amígdala presentaron la edad media más baja, de 51,8 (DE: 14,8) ($p=0,05$). Gráfico 27.

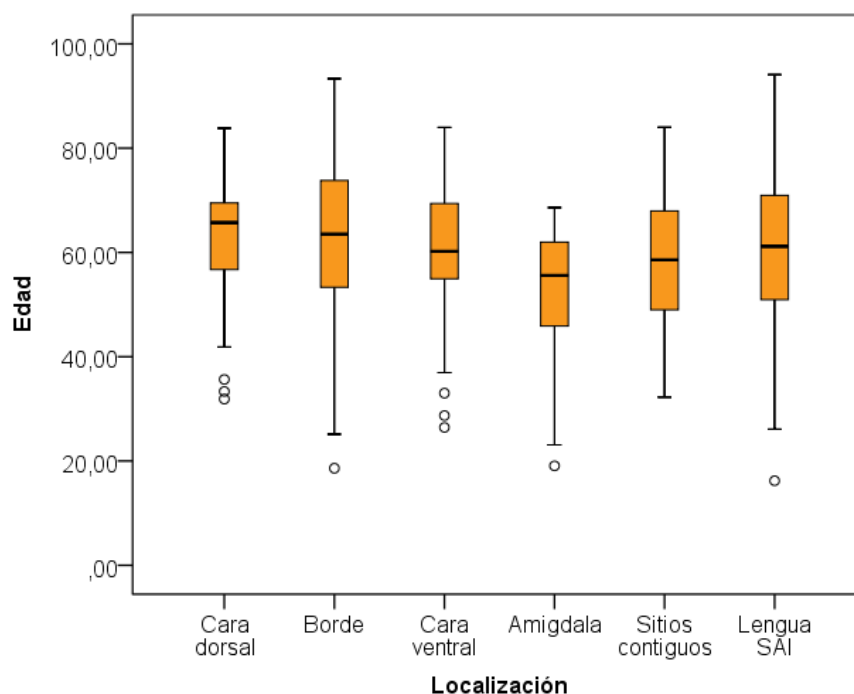


Gráfico 27. Edad media de los pacientes con cáncer de lengua en función de la localización tumoral.

El mayor número de casos tanto para menores como para mayores de 65 años se localizan en el borde lateral de la lengua. La proporción de los casos entre estos dos grupos de edad es equitativa para todas las localizaciones salvo en el caso de la amígdala lingual, donde encontramos una mayor proporción de casos entre los menores de 65 años. De los 12 casos que aparecieron en la localización “amígdala”, 4 se dieron en pacientes de 15 a 44 años (19, 23, 41 y 41 años) y 8 en pacientes de 45 a 64 años; sin embargo, todas estas diferencias se debieron al azar ($p>0,05$) (Tabla X).

Localización	Menor de 65	65 años o más
Cara dorsal	18	19
Borde	145	138
Cara ventral	19	11
Amígdala lingual	12	3
Sitios contiguos	14	9
Lengua SAI	129	93
Total	337	273

Tabla X. Distribución del número de casos según localización en menores y mayores de 65 años.

LOCALIZACIÓN Y SEXO

Al agrupar los casos en función de la localización y el sexo, se mantiene la tendencia observada hasta ahora, con un mayor número de casos para todas las localizaciones en el hombre.

La razón de sexo en el conjunto de los SAI supera por poco la razón total, siempre a favor de los hombres. Llamamos la atención las localizaciones “cara ventral” y “amígdala lingual”, donde encontramos diferencias importantes en la razón de sexo (5:1 y 14:1, respectivamente). Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (Tabla XI).

Localización tumoral	Hombre	Mujer	Razón H:M
Cara dorsal	23	14	1,6:1
Borde	180	103	1,7:1
Cara ventral	25	5	5:1
Amígdala lingual	14	1	14:1
Sitios contiguos	14	9	1,5:1
Lengua SAI	157	65	2,4:1
Total	413	197	2,09:1

Tabla XI. Razón de sexo por localizaciones.

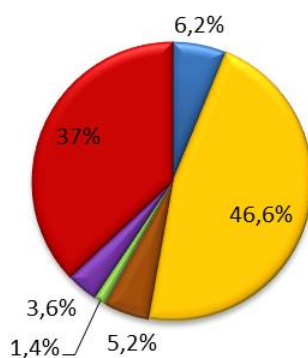
LOCALIZACIÓN E HISTOLOGÍA

Distribución de cada localización anatómica en cada tipo histológico

La distribución topográfica o anatómica varía en función del tipo de tumor. Así, el 46,6% del total de CCE, asientan sobre el borde lingual (270 casos), el 6,2% (36 casos) en cara dorsal, 5,2% (30 casos) en cara ventral, y el 1,4% (8 casos) en amígdala lingual.

En el caso de las otras histologías, un 41,9% (813 casos) se observaron en el borde de la lengua, un 22,6% (7 casos) en amígdala lingual, y un 3,2% (1 caso) en la cara dorsal. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Gráfico 28).

N. células escamosas



Otras histologías

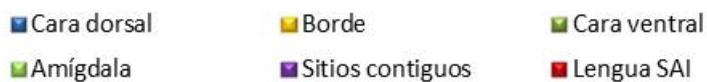
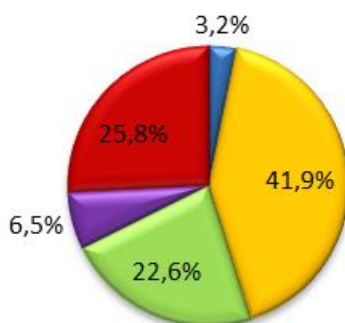


Gráfico 28. Distribución de las localizaciones anatómicas en cada grupo histológico.

Distribución de los tipos histológicos en cada localización anatómica

Prácticamente en todas las localizaciones el CCE es el tipo histológico predominante. Únicamente en la amígdala lingual representa algo más de la mitad de las neoplasias, con un 53,3%. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p<0,001$) (Gráfico 29).

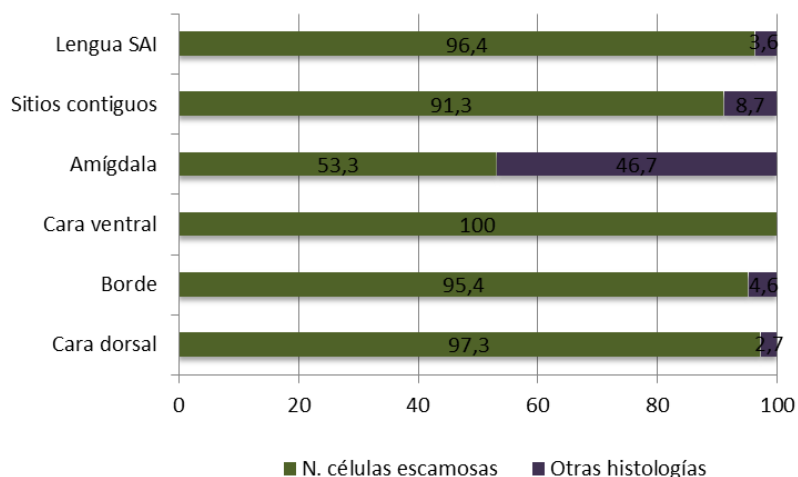


Gráfico 29. Distribución de los tipos histológicos en cada localización anatómica, en porcentajes.

LOCALIZACIÓN Y EXTENSIÓN

Distribución de cada extensión en cada localización anatómica

Prácticamente en todas las localizaciones anatómicas se da un predominio de casos en estadio localizado. Especialmente, llama la atención la localización “cara ventral”, en la que, a pesar del escaso número de casos ($n=30$), encontramos que el 73,3% de ellos son localizados, frente a un 26,7% de regionales y ningún diseminado. También en el borde lateral, que en este caso sí está representado por una amplia casuística ($n=283$), van a predominar los estadios localizados (67,1%) y los regionales (29,7%).

Sin embargo, este patrón no se cumple en la amígdala lingual, zona en la que el estadio regional (46,7%) supera al localizado (40%) y se encuentra un porcentaje relativamente elevado de casos en estadio diseminado (13,3%). Encontramos, igualmente, que al analizar la localización “sitios contiguos”, el porcentaje de tumores en estadios localizados es de 39,1%, superado de forma significativa por un 60,9% de

tumores que presentan estadios regionales. En ambas localizaciones, hemos de tener en cuenta el pequeño tamaño muestral (15 y 23, respectivamente).

En la cara dorsal (37 casos), encontramos la siguiente distribución: 59% localizados, 35,1% regionales y 2,7% diseminados. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,01$) (Gráfico 30).

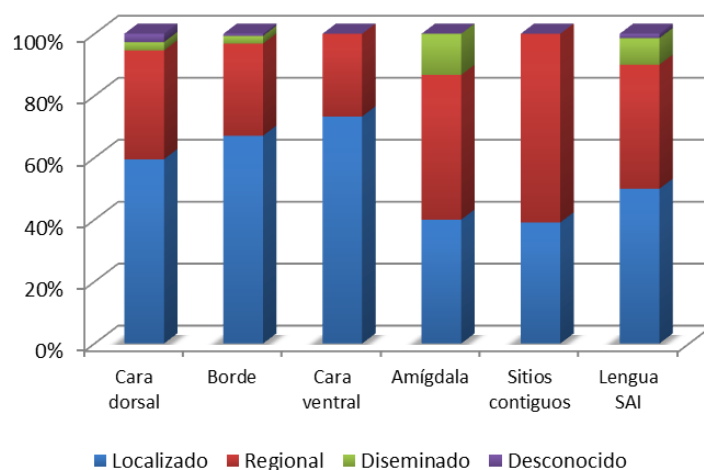


Gráfico 30. Distribución de la extensión tumoral en cada localización anatómica, en porcentajes.

TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

De los 610 pacientes, el 95,2% (581 pacientes) no presentan tumores múltiples (TPM), mientras que un 3,9% (24 pacientes) de los mismos sí lo hacen. A los 5 pacientes restantes les faltó el diagnóstico de confirmación mediante biopsia, y por tanto se encuadraron dentro de la categoría “TPM clínico”. Como se describió en sujetos y métodos, se consideraron todos los posibles TPM (los que lo son confirmados histológicamente y aquellos que son “TPM clínico”) y se agruparon en una sola variable, “sí TPM”, para evitar la dispersión de los datos, constituyendo un 4,8% del total (Gráfico 31).

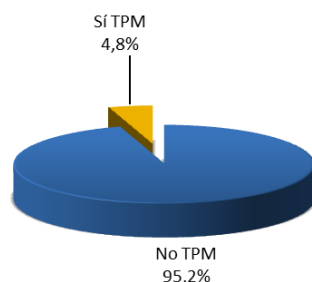


Gráfico 31. Presencia de tumores primarios múltiples.

Las proporciones entre la presencia o no de segundos tumores primarios se mantienen constantes a lo largo de todos los años que componen el estudio.

La edad media de los pacientes que presentaron tumores primarios múltiples fue de 63,2 (DE:11,8) años, frente a los 61,4 (DE:14) años del grupo de pacientes con cáncer de lengua que no presentaron tumores primarios múltiples. (ANOVA $p>0,05$)

En el grupo de pacientes de 15 a 44 años, 2 de ellos presentan TPM. Este dato contrasta con los pacientes con edades comprendidas entre los 45 y 64 años, entre los que encontramos 16 con TPM, y con los de 65 años o mayores, 11 de ellos con TPM. No obstante, estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p>0,05$).

No se observa ningún tipo de asociación con el sexo. Los TPM se presentan en el 5,08% de los hombres y en el 4,06% de las mujeres. Lo mismo ocurre con la localización tumoral, pues no existe significación estadística. La distribución de los TPM en las distintas localizaciones es la siguiente:

<i>Localización</i>	<i>No</i>	<i>Sí</i>	<i>Total</i>
Cara dorsal	36	1	37
Borde	269	14	283
Cara ventral	30	0	30
Amígdala	14	1	15
Sitios contiguos	21	2	23
Lengua SAI	211	11	222
Total	581	29	610

Tabla XII. Distribución del número de casos según localización en TPM y noTPM.

Si se analizan las relaciones entre los casos de tumores primarios múltiples con la histología del cáncer de lengua, encontramos que, siguiendo la clasificación CIE-O3, todas las encuadradas dentro del grupo histológico “neoplasias SAI”, son tumores primarios múltiples, bien verdaderos o bien clínicos. Por el contrario, en los demás grupos histológicos, lo más frecuente es que no se presenten segundos tumores. Las diferencias encontradas son estadísticamente significativas ($p<0,001$).

Cuando se realiza un análisis agrupando los tipos histológicos como se describe en sujetos y métodos, también lo más frecuente es no encontrar segundos tumores,

siendo las diferencias entre grupos estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Tabla XIII).

Tipo histológico		No TPM	Sí TPM
CCE	n	558	21
	% TPM	96,4	3,6
Otros	n	23	8
	% TPM	74,2	25,8

Tabla XIII. Distribución y porcentaje de TPM agrupados en cada tipo histológico.

Con respecto a la extensión tumoral, encontramos que de los TPM el 58,6% son localizados, frente a un 34,5% de regionales y un 0% de diseminados. En este caso, las diferencias sí son estadísticamente significativas ($p < 0,01$).

Otras variables analizadas posteriormente como los tratamientos aplicados y el retraso en los mismos no presentan ninguna relación estadísticamente significativa con los TPM.

CARACTERÍSTICAS DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

PROCEDENCIA DE LOS DIAGNÓSTICOS Y TRATAMIENTOS BASE DEL DIAGNÓSTICO

El 68,7% de los diagnósticos realizados se llevaron a cabo en centros no pertenecientes al SIDC. Estos centros pueden proceder de atención primaria, centros privados u hospitales no incluidos en el programa del SIDC (Tabla XIV).

	Frecuencia	Porcentaje
Diagnóstico y tratamiento en Hospital	191	31,3
Diagnóstico en otro centro, tratamiento en Hospital	370	60,7
Diagnosticado y tratado en otro centro	49	8
Total	610	100

Tabla XIV. Diagnósticos en centros SIDC y no SIDC.

El 8,4% (51 casos) obtuvo el diagnóstico histológico en otro centro, frente al 90,7% (553) del total que se confirmó en el centro declarante. Del resto de casos, el 0,3% (2) fue considerado tumor clínicamente maligno pero sin histología, es decir, sólo por la clínica; y el 0,7% (4) se incluyó en esta base clasificándose como tumor lingual por citología o hematología.

En cuanto al tratamiento, sólo 49 (8%) pacientes comienzan su tratamiento en un centro diferente al que informa (Tabla XIV).

Cuando el tratamiento comenzó en un centro diferente al que informa, éste consistió en la mayoría (36 casos, 73,4%) en cirugía, 10,2% (5 casos) en quimioterapia, 8,16% (4 casos) cirugía + radioterapia, 6,12% (3 casos) de radioterapia y tan solo 1 caso de cirugía + quimioterapia.

TRATAMIENTO

SECUENCIA DE TRATAMIENTOS. ACTITUD TERAPÉUTICA

Los tratamientos empleados fueron mayoritariamente cirugía (Cx) sola (48,7%) y cirugía + radioterapia (Rx) (20%). La radioterapia y la quimioterapia (Qx)

representaron el 8,5% y el 2,3% respectivamente del total de las terapias aplicadas. La combinación de ambas, quimioterapia + radioterapia, representó un 4,4%, mientras que la combinación cirugía + quimioterapia + radioterapia constituyó un 3,6%. El resto de posibilidades terapéuticas no superan el 3% (Tabla XV).

Secuencia terapéutica	Frecuencia	Porcentaje
Cirugía (Cx)	297	48,7
Radioterapia (Rx)	52	8,5
Quimioterapia (Qx)	14	2,3
Paliativos	22	3,6
Otros	1	0,2
Cx+Cx	4	0,7
Cx+Rx	122	20
Cx+Qx	13	2,1
Rx+Cx	4	0,7
Rx+Qx	6	1
Qx+Rx	27	4,4
Qx+Paliativos	1	0,2
Cx+Cx+Qx	1	0,2
Cx+Rx+Cx	1	0,2
Cx+Rx+Qx	17	2,8
Cx+Qx+Rx	22	3,6
Rx+Qx+Cx	2	0,3
Qx+Cx+Rx	3	0,5
Qx+Rx+Cx	1	0,2
Total	610	100

Tabla XV. Secuencia terapéutica.

Todas las posibilidades terapéuticas se han agrupado de una manera lógica en los tratamientos más frecuentes, como se indicó en sujetos y métodos, para así poder realizar el análisis estadístico.

El resultado final es lo que hemos llamado actitud terapéutica, que se recoge en la Tabla XVI. De aquí destacar que esas múltiples combinaciones terapéuticas se han agrupado en una sola categoría denominada “Otros tratamientos”, que en conjunto representa casi el 9% del total, y se convierte así en la tercera opción terapéutica adoptada en números totales.

De este modo, el tratamiento más utilizado fue la cirugía como tratamiento único (48,7%), seguido de la cirugía en combinación con radioterapia (20%). También se emplean, aunque en menor proporción, la radioterapia y quimioterapia como tratamientos únicos (8,5% y 2,3%, respectivamente), y las combinaciones de quimioterapia-radioterapia (4,4%) y cirugía-quimioterapia-radioterapia (3,6%).

Actitud terapéutica	Frecuencia	Porcentaje
Cirugía	297	48,7
Radioterapia	52	8,5
Quimioterapia	14	2,3
Paliativos	22	3,6
Cx + Rx	122	20,0
Qx + Rx	27	4,4
Cx + Qx + Rx	22	3,6
Otros tratamientos	54	8,9
Total	610	100

Tabla XVI. Actitud terapéutica.

El impacto que las distintas terapias tienen en la supervivencia será analizado posteriormente.

Si se desglosa la secuencia terapéutica por pasos (Tabla XVII), se observa que:

- El tratamiento de primera elección más frecuente sigue siendo la cirugía exclusivamente, en el 77,9% de los pacientes (475), seguido de la radioterapia, que se aplicó en el 10,5% de los pacientes (64), mientras que las categorías de quimioterapia y paliativos son las siguientes en frecuencia con un 7,5% y 3,6% respectivamente.
- Cuando se precisó un segundo tratamiento (37,4% del total de casos), las proporciones ahora varían, pues la radioterapia y la quimioterapia se convierten en las más utilizadas con un 27,5% y 7% respectivamente, cayendo la cirugía hasta la última posición (2%).

- Un tercer tratamiento se aplicó tan solo al 7,7% de los pacientes, manteniéndose el orden anterior: la radioterapia es la dominante con el 4,1% de los casos seguida de nuevo por la quimioterapia, con el 3% de los casos.
- Tan sólo en un caso se aplicó un cuarto tratamiento, que fueron cuidados paliativos.

	<i>Primer tratamiento</i>		<i>Segundo tratamiento</i>		<i>Tercer tratamiento</i>		<i>Cuarto tratamiento</i>	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Sin tratamiento	0	0	382	62,6	563	92,3	609	99,8
Cirugía	475	77,9	12	2	4	0,7	0	0
Radioterapia	64	10,5	168	27,5	25	4,1	0	0
Quimioterapia	46	7,5	43	7	18	3	0	0
Paliativos	22	3,6	5	0,8	0	0	1	0,2
Otras terapias	3	0,5	0	0	0	0	0	0
Total	610	100	610	100	610	100	610	100

Tabla XVII. Desglose de la secuencia terapéutica.

TRATAMIENTO Y EDAD

La mayor edad media fue de 65,5 (DE: 13,8) años, observada en el grupo de pacientes a los que se les aplicó un tratamiento paliativo. Los pacientes tratados con quimioterapia presentaron la menor edad media, de 53,8 (DE: 10,1) años.

Los pacientes tratados con radioterapia y aquellos que recibieron cirugía en combinación con radioterapia presentaron una edad media de 62 años, con DE de 15,3 y 13, respectivamente.

La edad media para los pacientes tratados con cirugía fue de 63 (DE: 13,8) años, para los tratados con quimioterapia + radioterapia 58,2 (DE: 15,1) años, cirugía + quimioterapia + radioterapia 54,4 (DE: 13,1) años, y otros tratamientos 56,1 (DE: 13,3). (p=0,001). Gráfico 32.

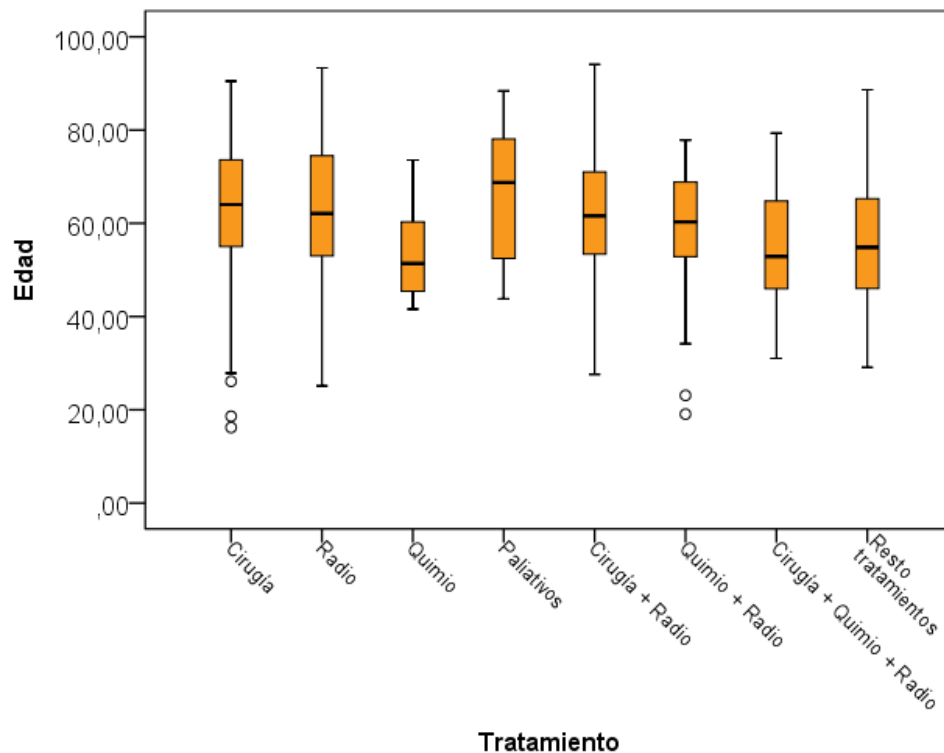


Gráfico 32. Edad media de los pacientes según los principales tratamientos recibidos.

Entre los pacientes menores de 65 años, la primera opción terapéutica fue la cirugía (43,9%) seguida de cirugía en combinación con radioterapia (21,1%). Entre los mayores de esa edad nos encontramos con unas proporciones semejantes: 54,6% de pacientes tratados con cirugía, seguidos de 18,7% tratados con la combinación de cirugía + radioterapia. Las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas ($p>0,05$) (Gráfico 33).

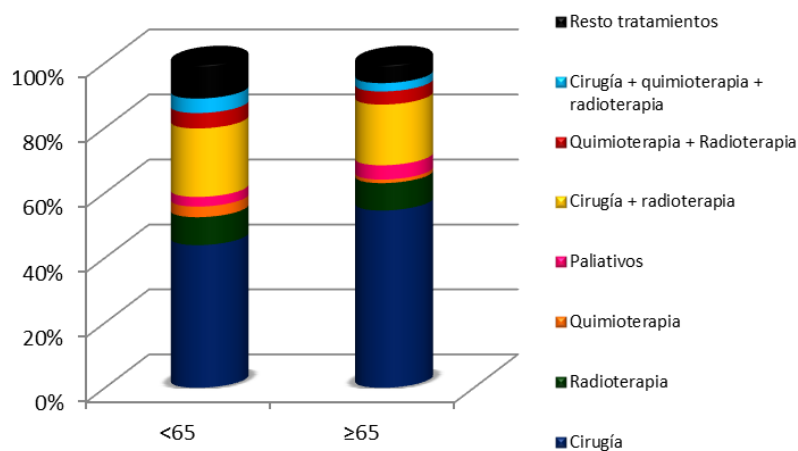


Gráfico 33. Distribución en porcentaje de los tratamientos en menores y mayores de 65 años.

TRATAMIENTO Y SEXO

En los hombres, el tratamiento más frecuentemente utilizado fue la cirugía (42,9%), seguido de cirugía + radioterapia (22%). En las mujeres, se optó hasta en un 60,9% de los casos por la cirugía, y en un 15,7% por la combinación de cirugía + radioterapia. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,01$) (Gráfico 34).

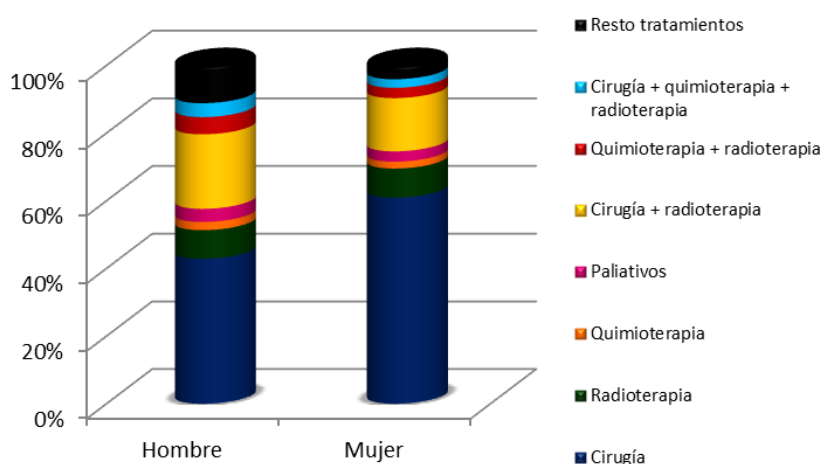


Gráfico 34. Distribución en porcentaje de los tratamientos por sexo.

TRATAMIENTO E HISTOLOGÍA

Para el CCE la modalidad terapéutica más empleada fue la cirugía (49,1%), seguida por la combinación de cirugía + radioterapia (20%). La radioterapia se empleó en el 8,6% de los casos, y la quimioterapia sólo en el 1,9%.

En el grupo de “Otras histologías”, la opción quirúrgica continúa siendo la más frecuente, con un 41,9%, seguida también por la combinación cirugía + radioterapia, con el 19,4%. En este grupo observamos mayores porcentajes tanto para la quimioterapia, como para los paliativos y la quimioterapia con radioterapia, con un 9,7% en todos ellos. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (Gráfico 35).

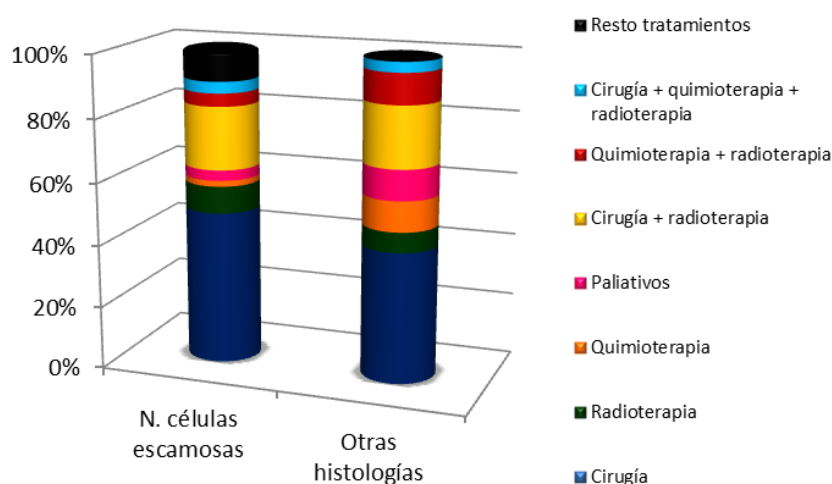


Gráfico 35. Distribución en porcentajes de los tratamientos según el tipo histológico.

TRATAMIENTO Y EXTENSIÓN TUMORAL

Para los tumores localizados, la cirugía fue la opción terapéutica elegida (68,6%) seguida de cirugía + radioterapia (12,5%) y de radioterapia (9,7%). Si el tumor se extiende a nivel regional la primera elección pasa a ser cirugía + radioterapia (32,6%) seguida por la cirugía (20%). Para los tumores diseminados, la primera opción fueron los paliativos (37,9%) seguida de la cirugía (17,2%). Estas diferencias se presentan como estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Gráfico 36).

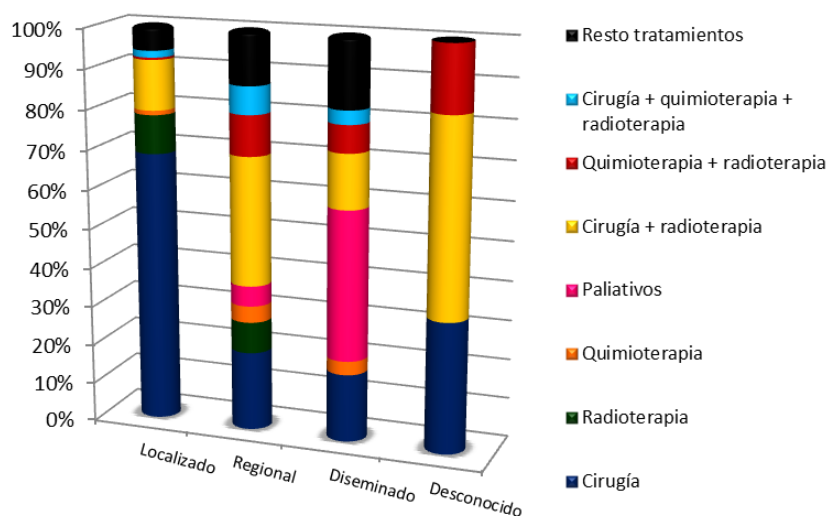


Gráfico 36. Distribución de los tratamientos en cada estadio tumoral, en porcentajes.

Al analizar la distribución de las extensiones tumorales dentro de cada una de las opciones terapéuticas, comprobamos que los pacientes tratados exclusivamente con cirugía presentan el porcentaje más elevado de casos con extensión localizada (83,2%). Lo mismo ocurre con los pacientes tratados con radioterapia, en cuyo caso los tumores en estadio localizado suponen un 67,3%. Como es de suponer, los pacientes que reciben cuidados paliativos presentan únicamente estadios regionales y diseminados. En el caso de aquellos que fueron tratados con quimioterapia, 28,6% eran localizados (4 casos), 64,3% (9 casos) regionales y 7,1% (1 caso) diseminados. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Gráfico 37).

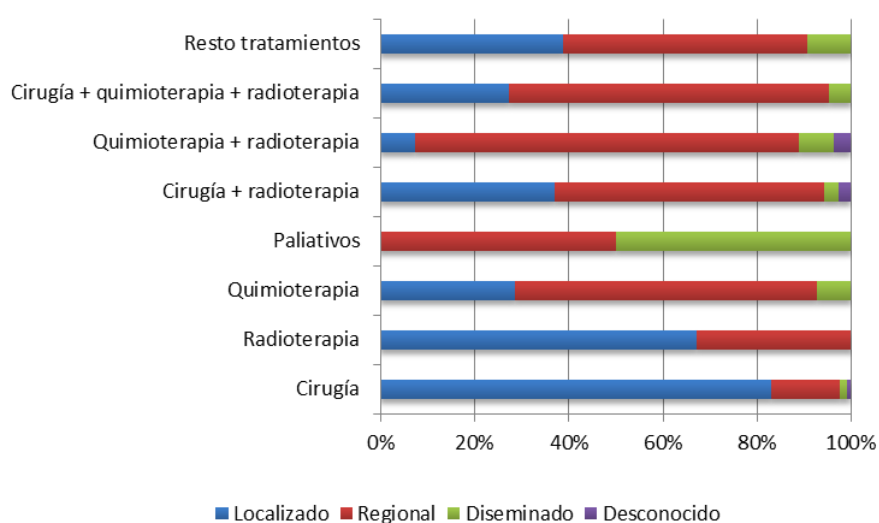


Gráfico 37. Distribución de las extensiones tumorales en cada opción terapéutica, en porcentajes.

TRATAMIENTO Y LOCALIZACIÓN

En la amígdala lingual, el 26,7% de los tumores fueron tratados con una combinación de quimioterapia más radioterapia. Las demás actitudes terapéuticas se observan en proporciones claramente inferiores.

Los tumores del resto de localizaciones siguieron un patrón de tratamiento similar entre ellos, variando sólo las proporciones. Así, encontramos que los tumores que asientan en la cara dorsal de la lengua fueron tratados en su mayoría con cirugía (43,2%) seguida de cirugía combinada con radioterapia (24,3%).

Lo mismo ocurrió con aquellos localizados en el borde lingual, que fueron tratados un 55,8% con cirugía y un 16,6% con cirugía + radioterapia, y con los que se presentaron en cara ventral de la lengua, con un 50% y 36,7% de los mismos tratamientos.

Del mismo modo, la primera opción de tratamiento en aquellos tumores que se presentaron en sitios contiguos, fue una vez más la cirugía (34,8%), que fue seguida de cerca por la opción cirugía + radioterapia (30,4%).

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Gráfico 38).

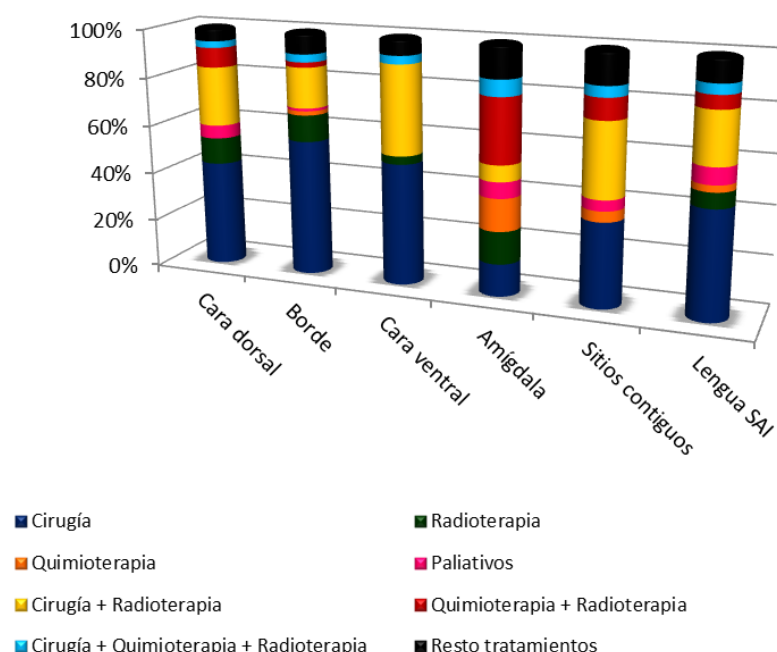


Gráfico 38. Distribución, en porcentajes, de los tratamientos en cada localización.

DEMORA EN EL COMIENZO DEL TRATAMIENTO

Un 51,5% de los pacientes fue tratado dentro de los 40 días posteriores al diagnóstico, mientras que el 48,5% sufrieron una demora de 40 días o más.

Dado que la mitad de los pacientes han sido tratados en los primeros 40 días y en la Comunidad de Madrid existe el compromiso político de que no haya más de 30 días desde el diagnóstico al tratamiento, decidimos usar ese punto de corte (40 días de retraso) dando 10 días más de margen de confianza al mes fijado por el gobierno

regional, y así este retraso en el tratamiento se relaciona con el resto de variables a través de la variable “demora mayor o menor de 40 días” como se explica en sujetos y métodos.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los sexos al analizar la demora en el tratamiento ($p>0,05$). Entre los hombres el reparto de pacientes de cara al tratamiento antes y después de esos 40 días fue equitativo (53,5% vs. 46,5%). Lo mismo ocurrió entre las mujeres, con un 47,2% frente a un 52,8%.

Tampoco hallamos diferencias estadísticamente significativas al analizar la demora en función de la edad, la extensión tumoral o la histología, de manera que en todos los casos nos encontramos con distribuciones de los casos tratados antes y después de 40 días de aproximadamente el 50% ($p>0,05$).

Por el contrario, sí se dan diferencias estadísticamente significativas al analizar las distintas localizaciones tumorales. Los tumores que se presentaron en cara dorsal, borde lateral y cara ventral fueron tratados principalmente pasados 40 días tras el diagnóstico (62,2%, 52,7% y 56,7%, respectivamente). Ocurre lo contrario en los casos localizados en amígdala (sólo 20% de casos tratados transcurridos 40 días) y en sitios contiguos (34,8%) ($p<0,05$) (Gráfico 39).

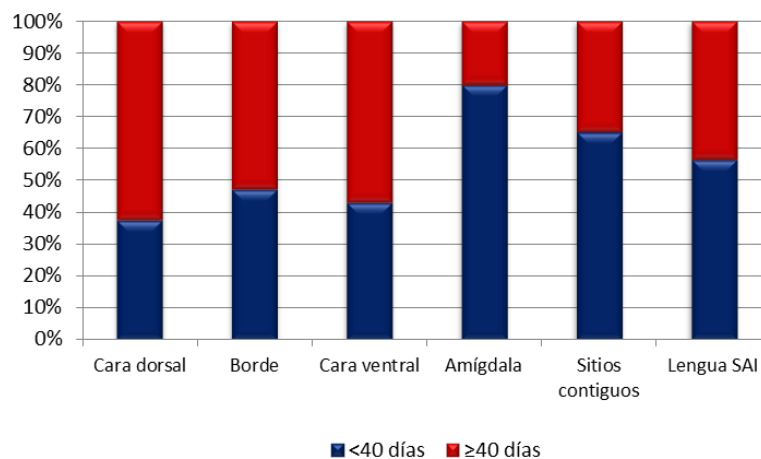


Gráfico 39. Retraso en el comienzo del tratamiento en función de la localización, en porcentajes.

Con respecto a la terapia impartida, los pacientes que fueron tratados con radioterapia (57,7%) y quimioterapia (78,6%) fueron tratados mayoritariamente antes de 40 días. Al aplicarse la combinación de cirugía + quimioterapia + radioterapia, sólo el 36,4% de los casos fueron tratados antes de 40 días. Las demás actitudes terapéuticas presentan una distribución más equitativa, ya que en todas ellas, aproximadamente la mitad de los casos se trataron antes de 40 días, y la otra mitad pasados esos 40 días. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p>0,05$).

MORTALIDAD

En primer lugar se hará una descripción de todas las causas de muerte, para a continuación relacionar esta variable con el resto de las analizadas hasta el momento, y poder así posteriormente realizar el estudio de supervivencia en el que se tendrá en cuenta la muerte debida a la progresión tumoral (Supervivencia específica).

Es obvio que el hecho de estar vivo es el antónimo de estar fallecido, hemos querido mantener la información de vivo ya que de este modo se objetivan las diferencias entre ambos estados.

A lo largo del periodo de estudio se producen 277 fallecimientos. De éstos, 238 se deben a la progresión del tumor de lengua, suponiendo un 85,9% de los fallecimientos y un 39% del total de pacientes.

Los pacientes fallecidos por complicaciones clínicas o por causas no relacionadas con el tumor representan un porcentaje mucho menor (2,3 y 4,1%, respectivamente).

Al final del estudio permanece con vida más de la mitad de nuestra población (327 pacientes, 53,6%) (Tabla XVIII).

Mortalidad	Frecuencia	Porcentaje
Vivo	327	53,6
Progresión tumoral	238	39
Complicaciones clínicas	14	2,3
No relacionada con el tumor	25	4,1
Sin información	6	1
Total	610	100,0

Tabla XVIII. Distribución status vital.

MORTALIDAD Y PERIODO DE ESTUDIO

En relación al estado vital, se observa que la tendencia de la mortalidad es siempre descendente a lo largo de los 18 años de seguimiento del estudio, mientras que el porcentaje de pacientes vivos aumenta progresivamente.

Se observa en el último quinquenio un marcado descenso para ambas categorías, en comparación con el resto de años del estudio, que se corresponde con la caída en el número de pacientes registrados, debida al hecho de que los ejercicios administrativos se cierran a 31 de diciembre y nosotros en el último año lo cerramos en marzo de 2008. Por tanto no se relaciona con el comportamiento del tumor. Las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Gráfico 40).

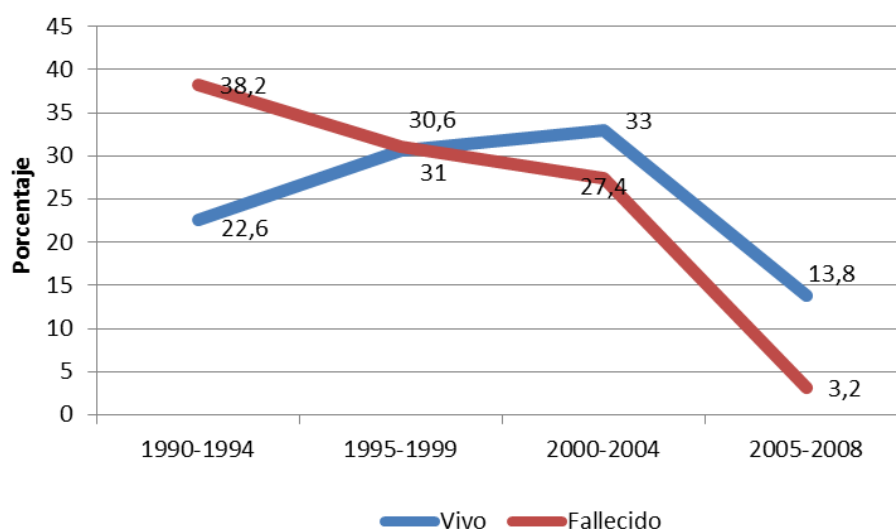


Gráfico 40. Estado vital de nuestra población a lo largo del periodo de estudio, en porcentajes.

Centrándonos únicamente en las causas de mortalidad, podemos observar que las acaecidas por progresión del tumor descienden continuamente a lo largo del periodo de estudio, constituyendo un 39,5% en 1990-1994, pasando a un 29,8% en el siguiente periodo y manteniéndose a continuación prácticamente constante con un 28,7%.

Las muertes debidas a complicaciones clínicas constituyen en principio un 28,6%, en un primer momento aumentan hasta alcanzar el 35,7% y a continuación, ya en el periodo 2000-2004, vuelven a disminuir.

Los fallecimientos por causas que no están relacionadas con el tumor siguen un patrón parecido: comienzan representando un 32%, después se produce un aumento alcanzando el 40% y finalmente disminuyen bruscamente hasta un 20% en 2000-2004.

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Gráfico 41.

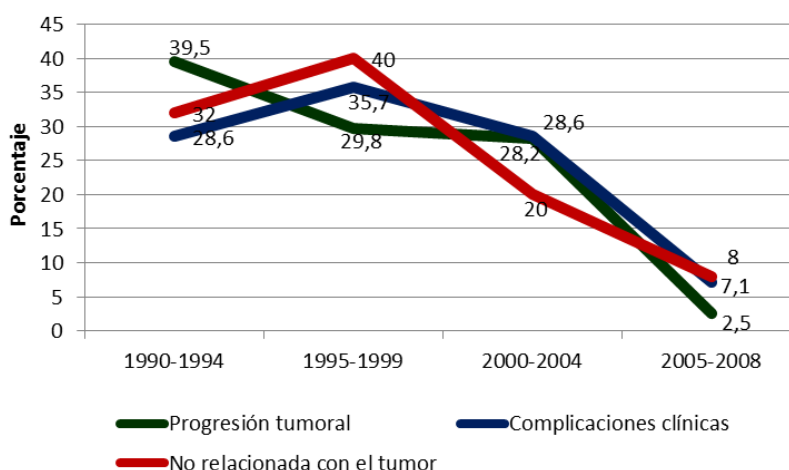


Gráfico 41. Evolución de las causas de muerte a lo largo del periodo de estudio, en porcentajes.

MORTALIDAD Y EDAD

La edad media de los pacientes con cáncer de lengua que permanecieron vivos hasta el final del estudio fue de 60,1 (DE: 13,9) años.

Una edad media muy próxima es la que presentan los pacientes que fallecieron a causa de la progresión del tumor lingual, 61,8 (DE: 13,5) años. Sin embargo, la edad media de aquellos pacientes también fallecidos pero a causa no de la progresión tumoral sino por otros motivos, es más elevada. De esta manera, podemos apreciar cómo los pacientes fallecidos debido a complicaciones clínicas presentaron una edad media de 66 (DE: 10,3) años; en el caso de los muertos por alguna causa no relacionada con tumor fue de 72,1 (DE: 11) años; y cuando la causa de muerte fue desconocida encontramos una edad media de 70 (DE: 23,1) años.

Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Gráfico 42.

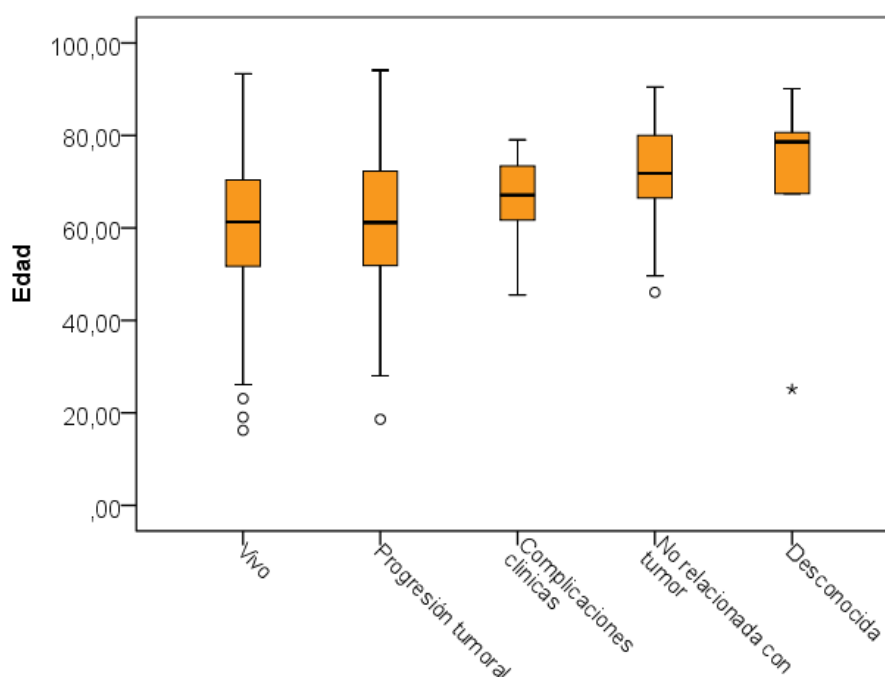


Gráfico 42. Edad media de los pacientes vivos y fallecidos por las distintas causas.

Al analizar los porcentajes de los distintos status vitales entre los pacientes menores y mayores de 65 años, vemos que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre ellos.

Entre los pacientes menores de 65 años, permanece con vida al final del estudio el 58,5% de éstos, en contraste con el 47,6% de los mayores de esta edad.

Fallecen por progresión tumoral el 38,9% de los menores de 65 años y el 39,2% de los mayores.

Fallecen a causa de complicaciones clínicas el 1,2% de los menores, frente al 3,7% de los mayores de 65 años, y por otras causas no relacionadas con el tumor el 1,2% de los menores y el 7,7% de los mayores de dicha edad. Gráfico 43.

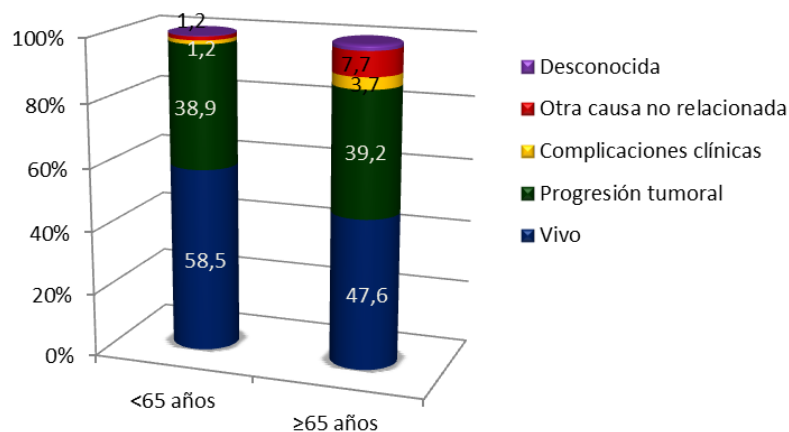


Gráfico 43. Causa de muerte en menores y mayores de 65 años, en porcentajes.

Por tanto, la tasa de letalidad es similar para ambos grupos de edad, siendo de 38,8% en el caso de los menores y de 39,1% en el caso de los mayores de 65 años. Tabla XIX.

	Total pacientes	Total muertes por progresión tumoral	Tasa de letalidad (%)
EDAD (MENORES/MAYORES 65 AÑOS)			
Menores 65	337	131	38,8
65 años o más	273	107	39,1

Tabla XIX. Tasa de letalidad en función de la edad, menores y mayores de 65 años.

Al realizar el análisis en los tres grupos de edad (15-44 años, 45-64 y 65 años o más), observamos igualmente diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). En este caso, los pacientes que permanecen vivos al finalizar el estudio son el 62,7% de los de 15 a 44 años, y el 58,1% de los de 45 a 64 años, y aquellos que fallecen por la progresión de su tumor lingual representan el 35,8% de los de 15 a 44 años, frente al 39% de los de 45 a 64 años.

Por quinquenios, observamos (Gráfico 44) que la primera muerte debida a la progresión del cáncer de lengua se produce entre los 15 y los 19 años, y la siguiente entre los 25 y los 29. A partir de los 35 años es cuando comienza a ascender

notablemente el número de exitus por la progresión tumoral, siendo el quinquenio de los 65 a los 69 aquél con mayor incidencia de exitus (33 muertes). A partir de ese momento, vuelve a descender el número de muertes. El número de exitus por complicaciones clínicas o por motivos no relacionados con el tumor permanecen bajos en todos los grupos etarios. Las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas ($p < 0,01$).

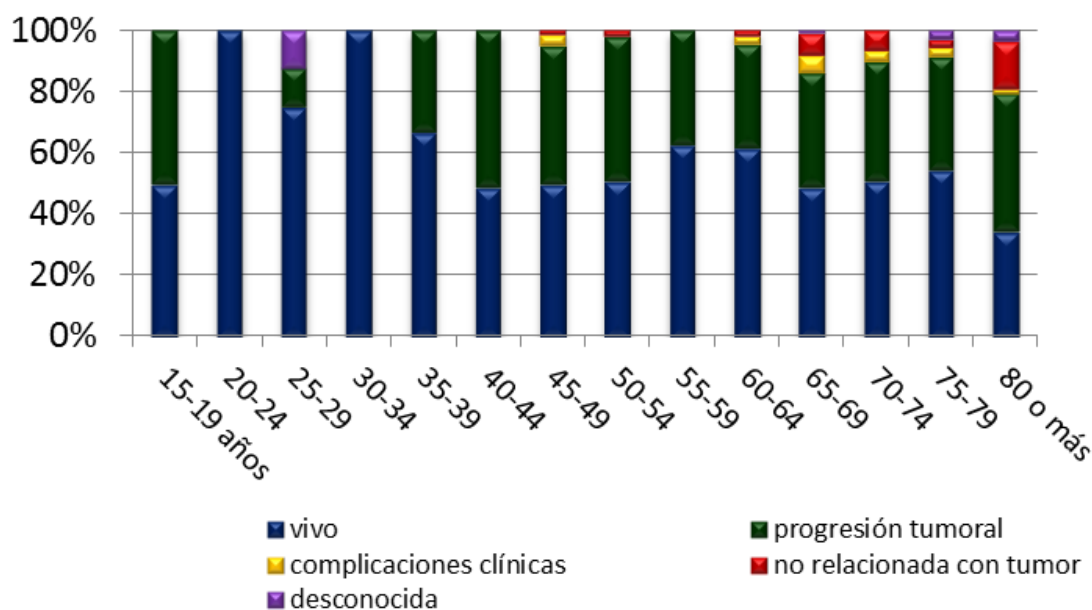


Gráfico 44. Distribución de las causas de muerte por quinquenios.

La muerte debida a la progresión del cáncer de lengua fue la causa más frecuente en todos los grupos etarios, representando como mínimo el 76% de las causas de muerte en cada grupo. En la Tabla XX se ven las muertes por las distintas causas en los grupos etarios por decenios, siendo una vez más las diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,001$).

Edad	Fallecidos								
	Progresión tumoral			Complicaciones clínicas			No relacionada con tumor		
	Recuento	% edad	% causa	Recuento	% edad	% causa	Recuento	% edad	% causa
15-24	1	100	0,4	0	0	0	0	0	0
25-34	1	100	0,4	0	0	0	0	0	0
35-44	22	100	9,2	0	0	0	0	0	0
45-54	49	92,4	20,6	2	3,7	14,3	2	3,7	8
55-64	58	93,5	24,4	2	3,2	14,3	2	3,2	8
65-74	56	76,7	23,5	7	9,5	50	10	13,6	40
75 o más	51	78,4	21,4	3	4,6	21,4	11	16,9	44
Total	238	85,9	100	14	5,05	100	25	9,02	100

Tabla XX. Distribución de número y porcentaje de fallecidos en decenios (SEER).

Por tanto, encontramos que la mayor tasa de letalidad, al estudiarla en los grupos etarios por decenios, se corresponde con el grupo de 35 a 44 años, con un total de 22 muertes de 47 pacientes con cáncer de lengua, y la menor la hallamos en el grupo de 25 a 34 años, con una muerte de los 16 pacientes afectados y por tanto una tasa de 6,2% (Tabla XXI).

	Total pacientes	Total muertes por progresión tumoral	Tasa de letalidad (%)
EDAD (DECENIOS)			
15-24	4	1	25
25-34	16	1	6,2
35-44	47	22	46,8
45-54	107	49	45,7
55-64	163	58	35,5
65-74	147	56	38
75 o más	126	51	40,4

Tabla XXI. Tasa de letalidad en función de la edad, menores y mayores de 65 años.

MORTALIDAD Y SEXO

El 49,9% de los hombres y el 61,4% de las mujeres permanecieron vivos durante los 18 años que duró el estudio.

Del total de hombres, el 50,1% fallecieron (43,1% por la progresión tumoral, 2,9% por complicaciones clínicas y 3,4% debido a causas no relacionadas con el tumor). En el caso de las mujeres, se produjeron 76 (38,6%) fallecimientos (30,5% por la progresión tumoral, 1% por complicaciones clínicas y 5,6% por motivos no relacionados con el tumor) (Gráfico 45).

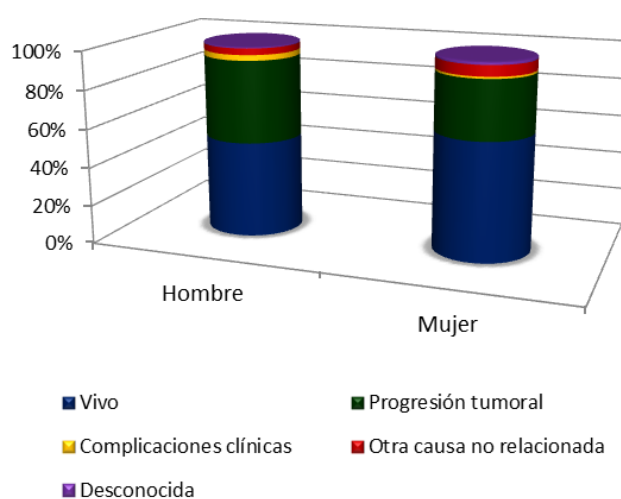


Gráfico 45. Distribución de porcentajes de causas de muerte en función del sexo.

La tasa de letalidad, esto es, la proporción de personas que fallecen por la enfermedad entre los afectados por la misma, entre los hombres es del 43% y entre las mujeres de 30,4% (Tabla XXII).

	Total pacientes	Total muertes por progresión tumoral	Tasa de letalidad (%)
SEXO			
Hombre	413	178	43
Mujer	197	60	30,4

Tabla XXII. Tasa de letalidad en función del sexo.

Del total de fallecidos por la progresión de su tumor (238), 178 (74,8%) fueron hombres, y 60 fueron mujeres. Estas diferencias no se debieron al azar ($p=0,01$).

MORTALIDAD E HISTOLOGÍA

En relación al tipo histológico, el 54,1% de los pacientes que presentaron carcinomas de células escamosas y el 45,2% de los que presentaron otras histologías, permanecieron con vida al final del periodo de estudio.

Del total de pacientes que presentaron carcinoma de células escamosas, se produjeron 45,9% fallecimientos, de los cuales 38,7% fueron por progresión tumoral, 2,2% por complicaciones clínicas, 4,1% por otra causa no relacionada y 0,9% por causas desconocidas.

Entre los pacientes que presentaron otras histologías, se produjeron 54,8% fallecimientos, siendo 45,2% por progresión tumoral, y 3,2% tanto por complicaciones clínicas como por causas no relacionadas con el tumor y por causas desconocidas. Las diferencias no son estadísticamente significativas ($p>0,05$) (Gráfico 46).

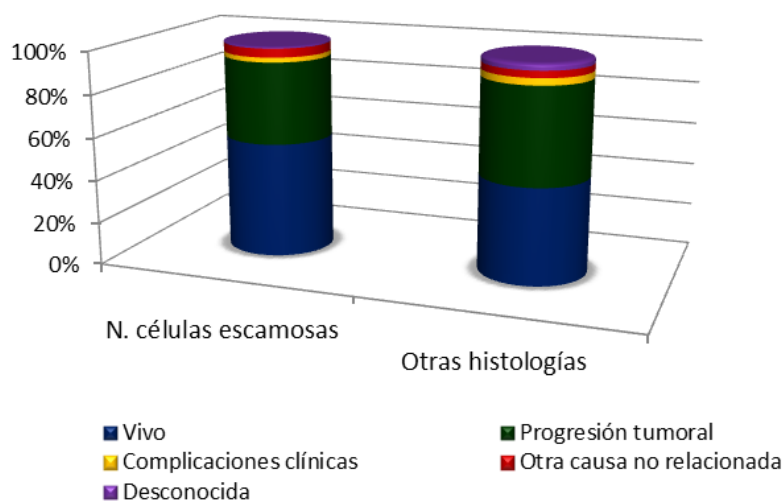


Gráfico 46. Distribución de las causa de muerte en cada grupo histológico.

Por tanto, la tasa de letalidad en nuestra población es de 38,6% en el caso de los carcinomas de células escamosas y de 45,1% en el caso de las histologías restantes (Tabla XXIII).

	Total pacientes	Total muertes por progresión tumoral	Tasa de letalidad (%)
GRUPO HISTOLÓGICO			
CCE	579	224	38,6
Otras histologías	31	14	45,1

Tabla XXIII. Tasa de letalidad en función de los grupos histológicos.

La progresión tumoral con respecto al total de fallecimientos supone, en el caso de los CCE, un 84,2% (224 casos), y en el caso de “Otras histologías”, un 82,3% (14 casos).

Del total de pacientes que fallecieron por progresión tumoral, el 94,1% se diagnosticó CCE y solo 5,9% fueron otras histologías.

MORTALIDAD Y EXTENSIÓN

A medida que avanza la extensión tumoral, va disminuyendo la proporción de pacientes que permanecen con vida. Así, observamos cómo de todos los pacientes que presentan tumores de extensión localizada, al final del estudio permanecen vivos el 65,6%, frente a tan solo el 37,2% de pacientes con tumores regionales o el 31% de los diseminados.

Paralelamente, conforme avanza la extensión tumoral, va aumentando la proporción de pacientes fallecidos a causa de la progresión del tumor lingual. Apreciamos cómo el 26,1% de los pacientes que presentan tumores de extensión localizada, fallecen por la progresión tumoral, en contraste con el 57,7% de los pacientes que presentan estadios regionales y el 65,5% de los diseminados.

Los pacientes fallecidos por complicaciones clínicas representan un porcentaje muy bajo en todas las extensiones tumorales (1,7%, 2,8% y 3,4% para localizados, regionales y diseminados). Lo mismo ocurre con los pacientes que mueren por causas no relacionadas con el tumor (5,6%, 1,9% y 0%, respectivamente, en las tres extensiones). Todas estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Gráfico 47).

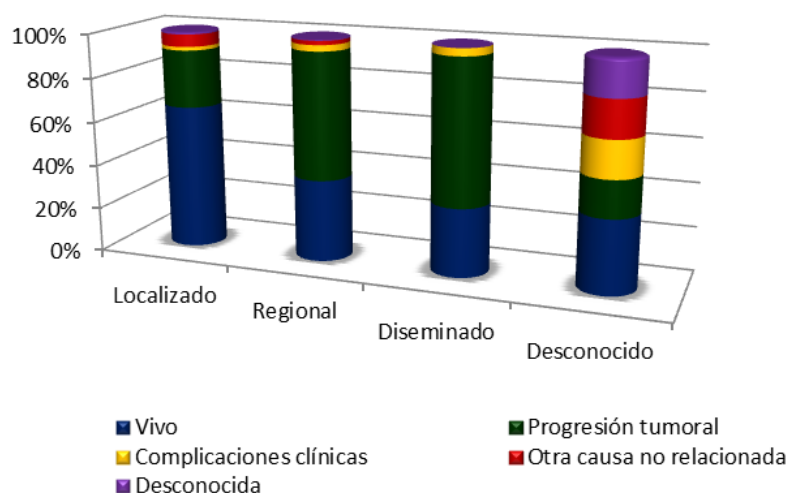


Gráfico 47. Distribución de porcentajes de causas de muerte en cada estadio tumoral.

De esta manera, la tasa de letalidad en nuestra población sería de 26,11% para los estadios localizados, 57,67% para los regionales, 65,51% para los diseminados y 16,66% en el caso de los desconocidos (Tabla XXIV).

	Total pacientes	Total muertes por progresión tumoral	Tasa de letalidad (%)
EXTENSIÓN TUMORAL			
Localizado	360	94	26,11
Regional	215	124	57,67
Diseminado	29	19	65,51
Desconocido	6	1	16,66

Tabla XXIV. Tasa de letalidad según la extensión tumoral.

Las muertes por progresión tumoral están constituidas fundamentalmente por estadios localizados y regionales, con 39,5% y 52,1% respectivamente, y en menor medida por estadios diseminados (8%) y desconocidos (0,4%).

MORTALIDAD Y LOCALIZACIÓN

La cara ventral fue la localización que presentó un mayor porcentaje de pacientes vivos al finalizar el estudio, alcanzando el 80%, seguida por el borde lingual con un 58%. En contraste, de los pacientes que desarrollaron el tumor en amígdala lingual solo sobreviven 46,7%. La cara dorsal y los sitios contiguos se mantienen cerca del 50% de supervivientes, con 51,4% y 52,2% respectivamente.

En todas las localizaciones, dentro del cómputo total de pacientes, la causa de muerte más frecuente fue la progresión tumoral, encontrando los porcentajes más elevados en amígdala (46,7%) y cara dorsal (43,2%). Por el contrario, solamente un 16,7% de pacientes que desarrollaron el tumor en cara ventral fallecieron a causa de la progresión del mismo. Asimismo, 33,9% y 39,1% de los pacientes con tumores en borde y sitios contiguos, respectivamente, fallecieron por la progresión tumoral.

Las muertes por complicaciones clínicas o por causas no relacionadas con el tumor representan en todas las localizaciones porcentajes muy bajos, que oscilan entre el 0 y el 7%. Encontramos en este caso significación estadística ($p < 0,05$) (Gráfico 48).

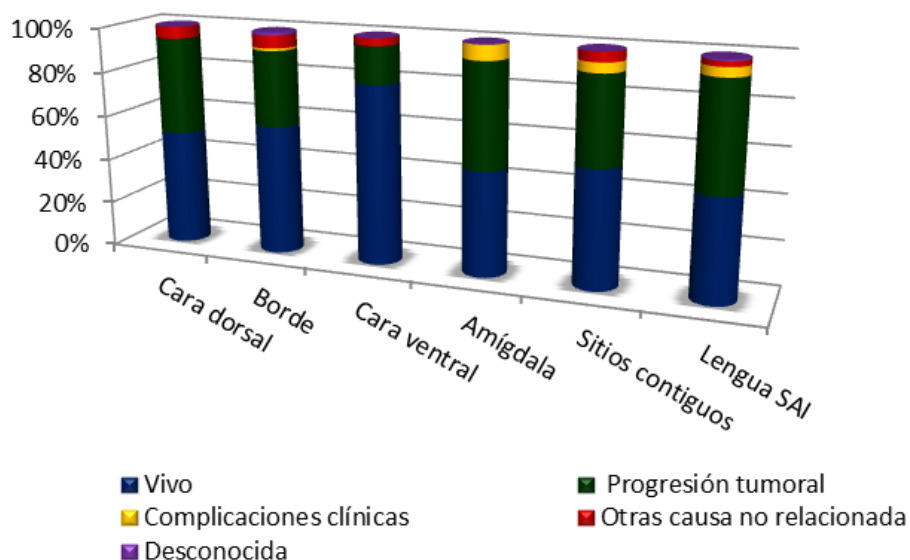


Gráfico 48. Distribución de porcentajes de causa de muerte en cada localización.

Observamos por tanto la mayor tasa de letalidad en los tumores desarrollados en amígdala (46,6%) seguido de cara dorsal (43,2%) y la menor en cara ventral (16,6%) (Tabla XXV).

	Total pacientes	Total muertes por progresión tumoral	Tasa de letalidad (%)
LOCALIZACIÓN TUMORAL			
Cara dorsal	37	16	43,2
Borde	283	96	33,9
Cara ventral	30	5	16,6
Amígdala	15	7	46,6
Sitios contiguos	23	9	39,1
Lengua SAI	222	105	47,2

Tabla XXV. Tasa de letalidad según la localización tumoral.

MORTALIDAD Y PRESENCIA DE TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

El 54,4% de los pacientes que no presentaron tumores primarios múltiples permanecieron vivos al finalizar el estudio. Este dato contrasta con el encontrado en el caso de los pacientes que sí tuvieron tumores primarios múltiples, que solo sobrevivieron 37,9%.

También encontramos datos dispares al comparar el porcentaje de pacientes fallecidos a causa de la progresión del tumor: 38,4% en el caso de ausencia de tumores primarios múltiples, frente a 51,7% en el caso de presencia de los mismos. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p>0,05$). Hemos de tener presente el bajo número de pacientes (29) con tumores primarios múltiples.

Las categorías restantes representaron porcentajes muy bajos que oscilaron entre el 0% y el 7% (Gráfico 49).

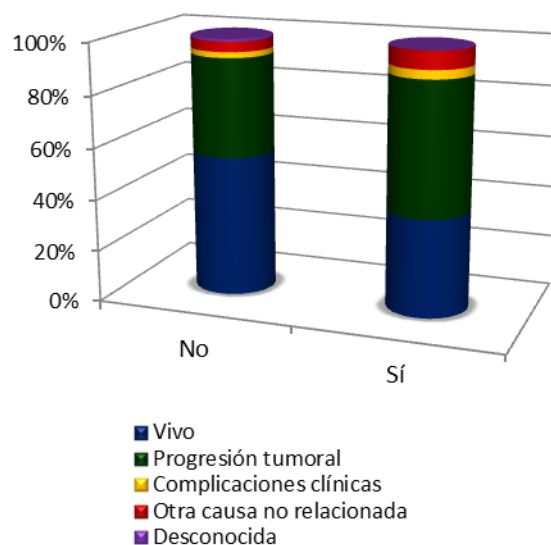


Gráfico 49. Distribución de porcentajes de causas de muerte en cada categoría de TPM.

	Total pacientes	Total muertes por progresión tumoral	Tasa de letalidad (%)
PRESENCIA DE TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES			
No TPM	581	223	38,3
Sí TPM	29	15	51,7

Tabla XXVI. Tasa de letalidad según presencia o ausencia de tumores primarios múltiples.

MORTALIDAD Y ACTITUD TERAPÉUTICA

De los pacientes que se sometieron a cirugía como tratamiento único, 69% permanecieron vivos transcurridos los 18 años del estudio. El 20,9% fallecieron por la progresión tumoral, y el resto por motivos ajenos al desarrollo del tumor lingual.

Los datos correspondientes a los pacientes sometidos a radioterapia muestran una mayor mortalidad debida a la progresión tumoral (38,5%) y un menor porcentaje de pacientes que sobreviven al final del estudio (55,8%).

Los pacientes tratados mediante quimioterapia nos ofrecen resultados casi tan pobres como los observados en aquellos a los que se trató mediante cuidados paliativos: 21,4% y 18,2% de vivos y 78,6% y 81,8% de fallecidos por progresión tumoral, respectivamente.

Es sin embargo en el grupo de pacientes tratados con la combinación de quimioterapia más radioterapia donde encontramos el porcentaje más bajo de pacientes que sobreviven (14,8%). Exactamente el mismo porcentaje de pacientes, 14,8%, fallecen por complicaciones clínicas, tratándose del porcentaje más elevado de fallecidos por este motivo en comparación con los tratamientos restantes. Por otro lado, 66,7% de estos pacientes fallecen por la progresión del tumor.

Las diferencias encontradas son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).
Gráfico 50.

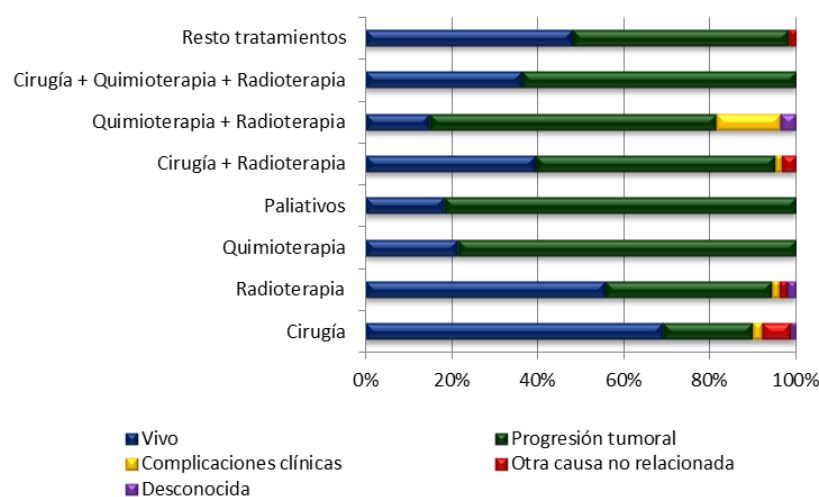


Gráfico 50. Distribución de causas de muerte, en porcentajes, en cada tratamiento.

Por tanto, las mayores tasas de letalidad las encontramos entre los pacientes tratados que recibieron cuidados paliativos (81,8%) seguidos muy de cerca por aquellos que fueron tratados mediante quimioterapia (78,5%), siendo la menor con diferencia la observada en aquellos pacientes que fueron tratados exclusivamente mediante cirugía (20,8%) (Tabla XXVII).

	Total pacientes	Total muertes por progresión tumoral	Tasa de letalidad (%)
ACTITUD TERAPÉUTICA			
Cirugía	297	62	20,8
Radioterapia	52	20	38,4
Quimioterapia	14	11	78,5
Paliativos	22	18	81,8
Cirugía + Radioterapia	122	68	55,7
Quimio + Radioterapia	27	18	66,6
Cirugía + Quimio + Radioterapia	22	14	63,6
Otros tratamientos	54	27	50

Tabla XXVII. Tasa de letalidad según actitud terapéutica

Del total de fallecidos por progresión del tumor, la mayoría son aportados por el grupo de cirugía más radioterapia (28,6%) seguidos de cerca por los tratados quirúrgicamente (26,1%). Por el contrario, la quimioterapia como único tratamiento representa solo el 4,6% del total de fallecidos por este motivo, y la combinación de cirugía junto con quimio y radioterapia, el 5,9%. El resto de grupos representan entre un 7 y un 11%.

MORTALIDAD Y DEMORA EN EL COMIENZO DEL TRATAMIENTO

En relación a la demora en el tratamiento, no encontramos significación estadística ($p>0,05$).

De los pacientes que fueron tratados antes de transcurridos 40 días desde el diagnóstico, permanecieron con vida 51,9%. En este mismo grupo de pacientes, fallecieron la mayoría (41,1%) por la propia progresión tumoral, y tan solo 2,2% por complicaciones clínicas, 3,8% por otras causas no relacionadas con el tumor y 1% por motivos desconocidos.

De aquellos pacientes que fueron tratados transcurridos 40 días desde la fecha del diagnóstico, 55,4% permanecieron con vida al finalizar el estudio. 36,8% fallecieron por la progresión tumoral, 2,4% por complicaciones clínicas, 4,4% por otras causas no relacionadas y en el 1% de los casos se desconocía el motivo de la muerte. (Gráfico 51).

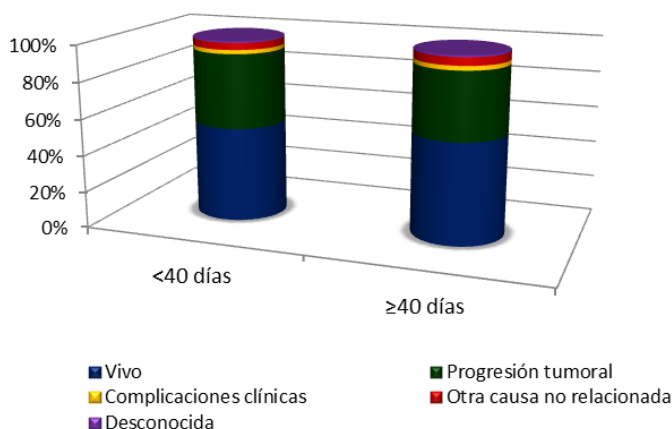


Gráfico 51. Distribución de causas de muerte, en porcentajes, según retraso en el comienzo del tratamiento.

Por tanto, la mayor tasa de letalidad la encontramos en los pacientes que no sufrieron una demora mayor a 40 días (41%), frente al 36,8% en los pacientes que sí sufrieron dicha demora (Tabla XXVIII).

	Total pacientes	Total muertes por progresión tumoral	Tasa de letalidad (%)
DEMORA			
Menos de 40 días	314	129	41
40 días o más	296	109	36,8

Tabla XXVIII. Tasa de letalidad según la demora en el comienzo del tratamiento.

MORTALIDAD PREMATURA

A los 30 días del primer tratamiento el 97,4% de nuestra población (594 pacientes) seguía con vida, lo que implica que la mortalidad prematura (la acaecida en esos primeros 30 días) se eleva al 2,6% (16 exitus). De éstos, 11 fallecieron por la progresión del tumor lingual y los 5 restantes debido a complicaciones clínicas.

ANÁLISIS UNIVARIANTE DE FACTORES PRONÓSTICO. SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA O DEBIDA A LA PROGRESIÓN TUMORAL

La supervivencia global media en la población estudiada fue de 93,36 meses, con un error estándar de 4,52 meses.

El estudio de la supervivencia pasa necesariamente por un análisis previo de las tablas de mortalidad, cuyos resultados se muestran en la Tabla XXXI.

Conforme avanza el tiempo, disminuye el número de pacientes que van entrando en los diferentes intervalos. El número de sujetos que entran en cada uno de ellos dependerá del número de muertes y del número de “censuras” producidas en el intervalo anterior.

La probabilidad de supervivencia no acumulada va aumentando conforme aumenta el tiempo. Ello no implica que los sujetos tengan más probabilidad de sobrevivir al final del periodo que al principio, sino que al haber más sujetos en los momentos iniciales probablemente por lógica habrá más cantidad de eventos (muertes), mientras que por el contrario, en los últimos intervalos, al entrar menos sujetos en los mismos y no haber ningún evento, la supervivencia para dichos intervalos es más próxima al 100%.

Por ello, resulta más útil la información que nos da la columna de Proporción acumulada de supervivencia, que muestra cómo la probabilidad de supervivencia disminuye conforme pasa el tiempo.

Nos interesa conocer el número de sujetos que, habiendo llegado vivos a un intervalo, continúen vivos en el siguiente, es decir, la probabilidad condicionada de que estando vivo en el tiempo t , lo esté también en el tiempo $t+1$.

Así, al finalizar el primer año desde el diagnóstico, el 86% de los pacientes permanecieron con vida, a los 5 años el 57% y a los 10 años tan solo el 38%. (Gráfico 52 y Tabla XXIX).

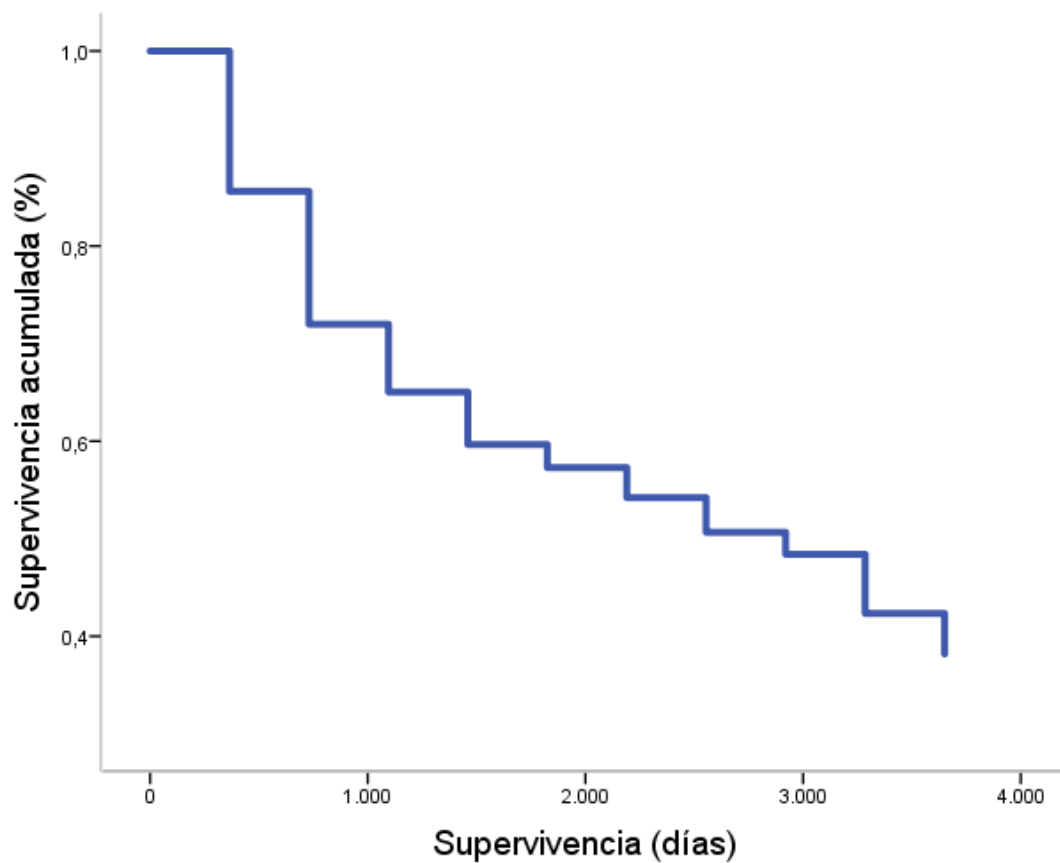


Gráfico 52. Supervivencia específica del cáncer de lengua en días.

Momento de inicio del intervalo (meses)	% que sobrevive	% acumulado que sobrevive al final del intervalo
0 (1 año)	86	86
12	84	72
24	90	65
36	92	60
48 (5 años)	96	57
60	95	54
72	93	51
84	96	48
96	88	42
108 (10 años)	90	38

Tabla XXIX. Tabla de supervivencia global del cáncer de lengua.

SUPERVIVENCIA Y EDAD

La supervivencia media entre los menores de 65 años fue de 96,2 meses (EE=5,96 meses), frente a los 86,55 meses (EE=6,66 meses) entre los de 65 y más años.

En el primer año la supervivencia acumulada es similar en ambos grupos (86% y 85%), y lo mismo ocurre a los cinco años (58% y 56%). Sin embargo, a los diez años es más favorable para los menores de 65 años (41%) que para los mayores (33%), aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p>0,05$) (Gráfico 53, Tabla XXX).

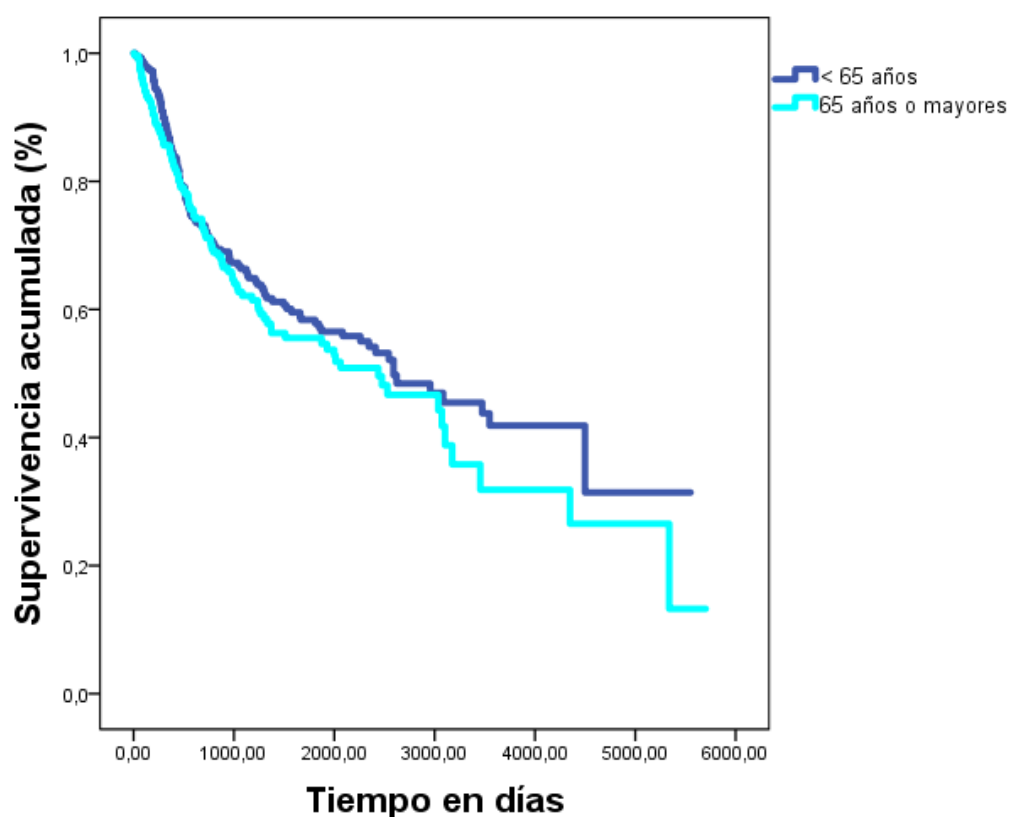


Gráfico 53. Supervivencia en menores y mayores de 65 años.

Variable	Supervivencia (meses)	Acumulada 1 año (%)	Acumulada 5 años (%)	Acumulada 10 años (%)
Edad (menor/mayor 65 años)				
<65 años	96,2	86	58	41
≥65 años	86,55	85	56	33

Tabla XXX. Supervivencia en menores y mayores de 65 años.

Al analizar la supervivencia en los tres grupos de edad creados para valorar el comportamiento del tumor entre los pacientes más jóvenes, comprobamos que la supervivencia acumulada al año para los pacientes con edades comprendidas entre los 15 y los 44 años, es de 91% frente al 86% de los pacientes de 45 a 64 años. También a los 5 años es superior la supervivencia acumulada entre los más jóvenes, con 65% frente al 57%. Sin embargo, a los 10 años la supervivencia entre estos dos grupos se iguala, pero sigue siendo superior a la encontrada en los pacientes mayores de 65 años. Tampoco estas diferencias son estadísticamente significativas ($p>0,05$). Tabla XXXI.

<i>Variable</i>	<i>Supervivencia (meses)</i>	<i>Acumulada 1 año (%)</i>	<i>Acumulada 5 años (%)</i>	<i>Acumulada 10 años (%)</i>
Edad en tres grupos				
15-44	86,44	91	65	41
45-64	95,89	86	57	42
≥65	86,55	85	56	33

Tabla XXXI. Supervivencia en los tres grupos de edad.

SUPERVIVENCIA Y SEXO

La supervivencia media entre los varones fue de 76,24 meses, con un error estándar de 4,88 meses. Entre las mujeres fue de 117,69 meses. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,001$).

Si bien en el primer año la supervivencia acumulada es similar en ambos grupos (84% y 89%, respectivamente), a los cinco años es menos favorable para los hombres (53%) que para las mujeres (67%), acusándose más a los diez años (22% y 47%) (Gráfico 54, Tabla XXXII).

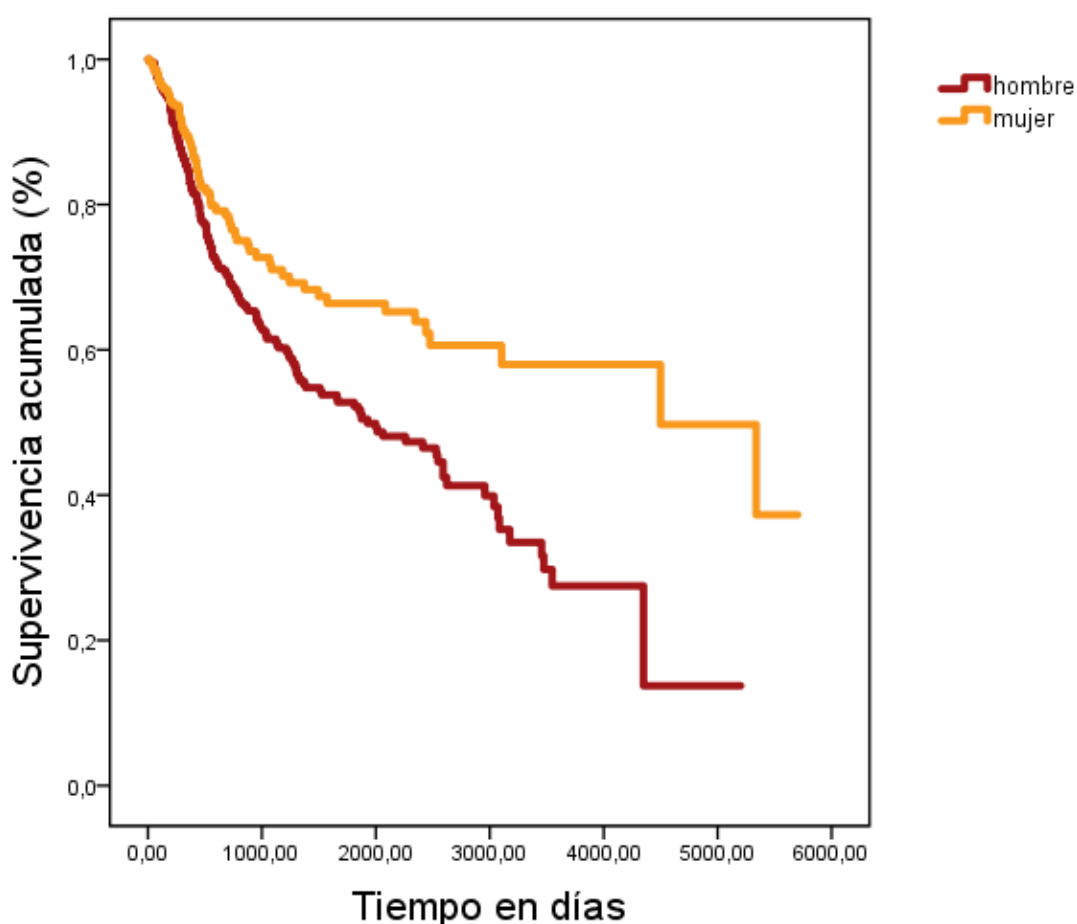


Gráfico 54. Supervivencia por sexos.

Variable	Supervivencia (meses)	Acumulada 1 año (%)	Acumulada 5 años (%)	Acumulada 10 años (%)
Hombre	76,24	84	53	22
Mujer	117,69	89	67	47

Tabla XXXII. Supervivencia por sexos.

SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍA

La supervivencia media en el grupo neoplasias de células escamosas fue de 95,08 meses (EE=4,59 meses), versus los 75,96 meses (EE=13,78 meses) de las histologías restantes. Las diferencias entre ambos no fueron estadísticamente significativas ($p>0,05$).

La supervivencia acumulada al año fue similar para ambos grupos histológicos (86% y 83%, respectivamente), al igual que a los 5 años (57% vs 55%). A los 10 años únicamente las neoplasias de células escamosas presentaron supervivientes, con un 32% de supervivencia acumulada (Gráfico 55, Tabla XXXIII).

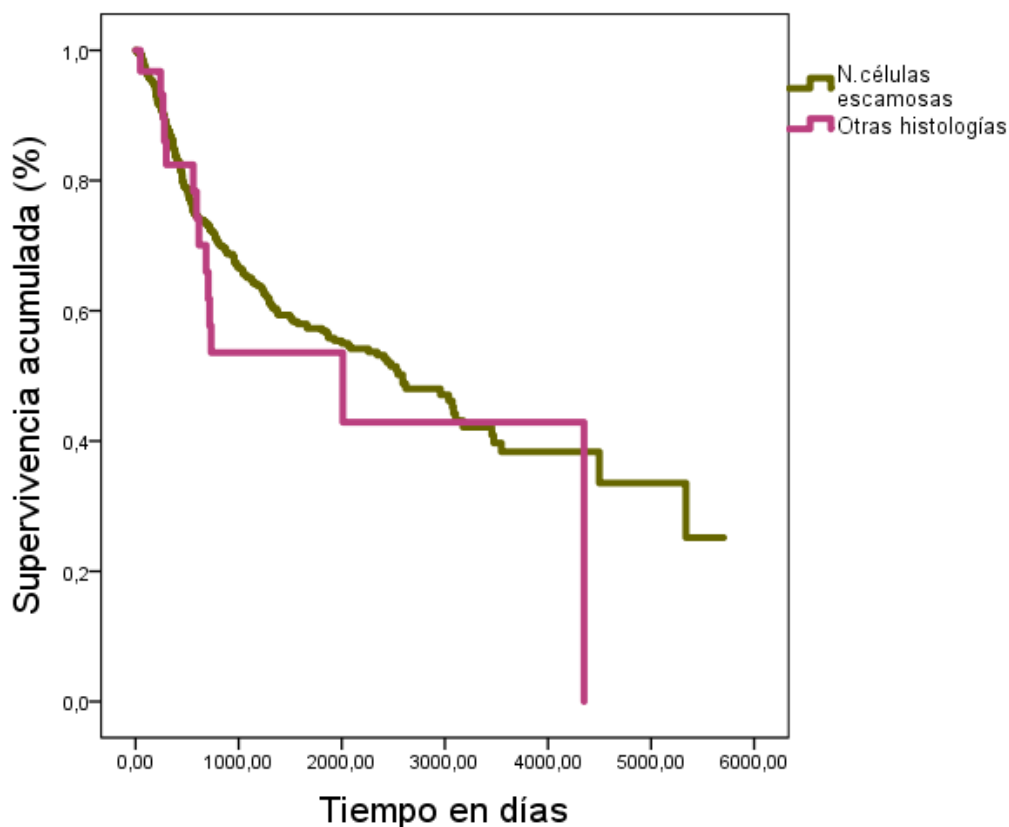


Gráfico 55. Supervivencia según histología.

Variable	Supervivencia (meses)	Acumulada 1 año (%)	Acumulada 5 años (%)	Acumulada 10 años (%)
N. células escamosas	95,08	86	57	32
Otras histologías	75,96	83	55	-

Tabla XXXIII. Supervivencia por histologías.

SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL

Los resultados obtenidos muestran cómo la supervivencia disminuye a medida que aumenta la extensión. Así, son los tumores localizados los que significativamente alcanzan la mayor supervivencia ($p<0,001$) con una media de 112,67 meses (EE=6,06 meses), seguidos de los regionales con media de 67,79 meses (EE=6,22 meses) ($p<0,001$). Los que claramente presentan la menor supervivencia son los diseminados ($p<0,001$) con una media de 27,38 meses (EE=8,23 meses). Ya desde el primer año, se observan claras diferencias en la supervivencia acumulada entre los grupos (95%, 75% y 45%), y estas diferencias se irán marcando más a los cinco años (72%, 38% y 21%) y a los diez (40%, 19% y ningún superviviente). (Gráfico 56, Tabla XXXIV).

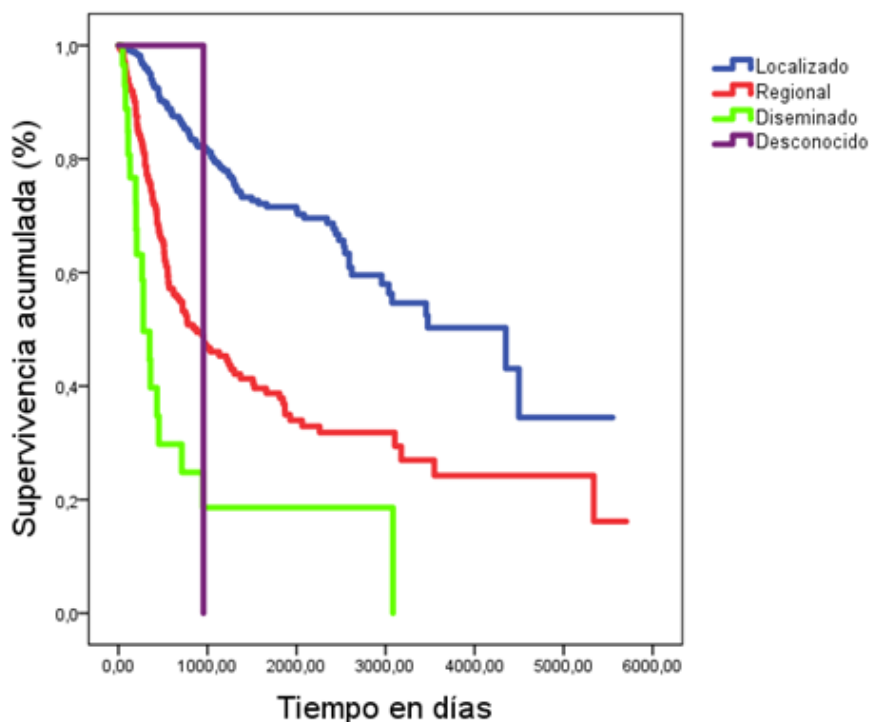


Gráfico 56. Supervivencia según extensión tumoral.

Variable	Supervivencia (meses)	Acumulada 1 año (%)	Acumulada 5 años (%)	Acumulada 10 años (%)
Localizado	112,67	95	72	40
Regional	67,79	75	38	19
Diseminado	27,38	45	21	-
Desconocido	31,36	100	-	-

Tabla XXXIV. Supervivencia según extensión tumoral.

SUPERVIVENCIA Y LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

La mayor supervivencia se encontró en cara ventral (131,11 meses), siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) con respecto a la cara dorsal, sitios contiguos y lengua SAI. La menor supervivencia fue para la cara dorsal (52,44 meses), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas con las demás localizaciones salvo con la cara ventral como se ha comentado. En las localizaciones restantes la supervivencia media fue de 95,16 meses en borde lateral, 90,27 meses en amígdala (no diferencias estadísticamente significativas frente a ninguna otra localización, $p > 0,05$) y 66,13 meses en sitios contiguos de la lengua. Las funciones de supervivencia se muestran en el Gráfico 57.

La localización cara ventral es la que presenta la mayor supervivencia acumulada tanto al año, como a los 5 y 10 años (96%, 81% y 69%, respectivamente), claramente superior a las localizaciones restantes (Tabla XXXV).

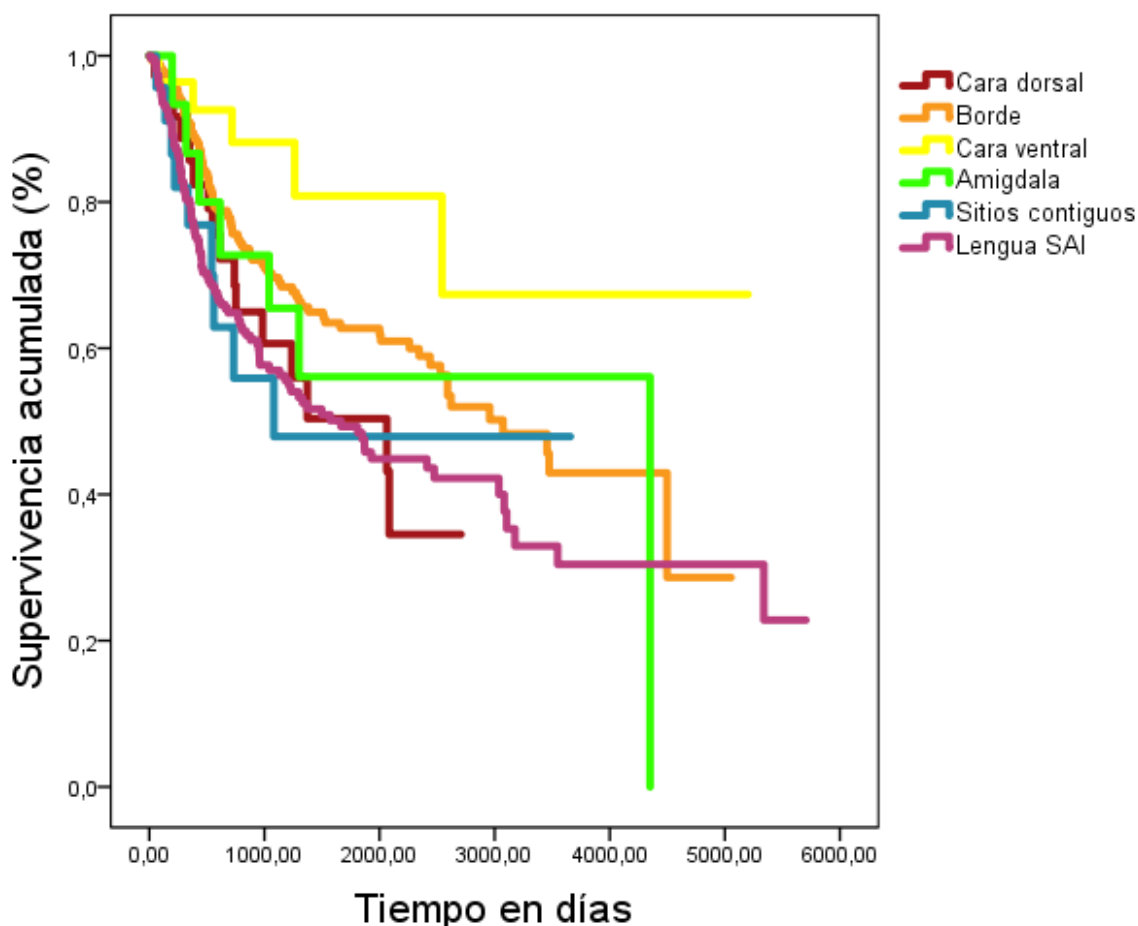


Gráfico 57. Supervivencia según localización.

Variable	Supervivencia (meses)	Acumulada 1 año (%)	Acumulada 5 años (%)	Acumulada 10 años (%)
Cara dorsal	52,44	86	50	-
Borde	95,16	91	63	35
Cara ventral	131,11	96	81	69
Amígdala	90,27	87	56	-
Sitios contiguos	66,13	77	50	50
Lengua SAI	82,68	79	49	24

Tabla XXXV. Supervivencia según localización.

SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

La supervivencia media de los pacientes en los que no se encontraron tumores primarios múltiples superó en 38 meses a la de los pacientes que sí los presentaron (94,69 vs 56,01, respectivamente). La supervivencia acumulada a los 5 años fue de 58% en los no TPM y 38% en los sí TPM, sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p>0,05$). (Gráfico 58.Tabla XXXVI).

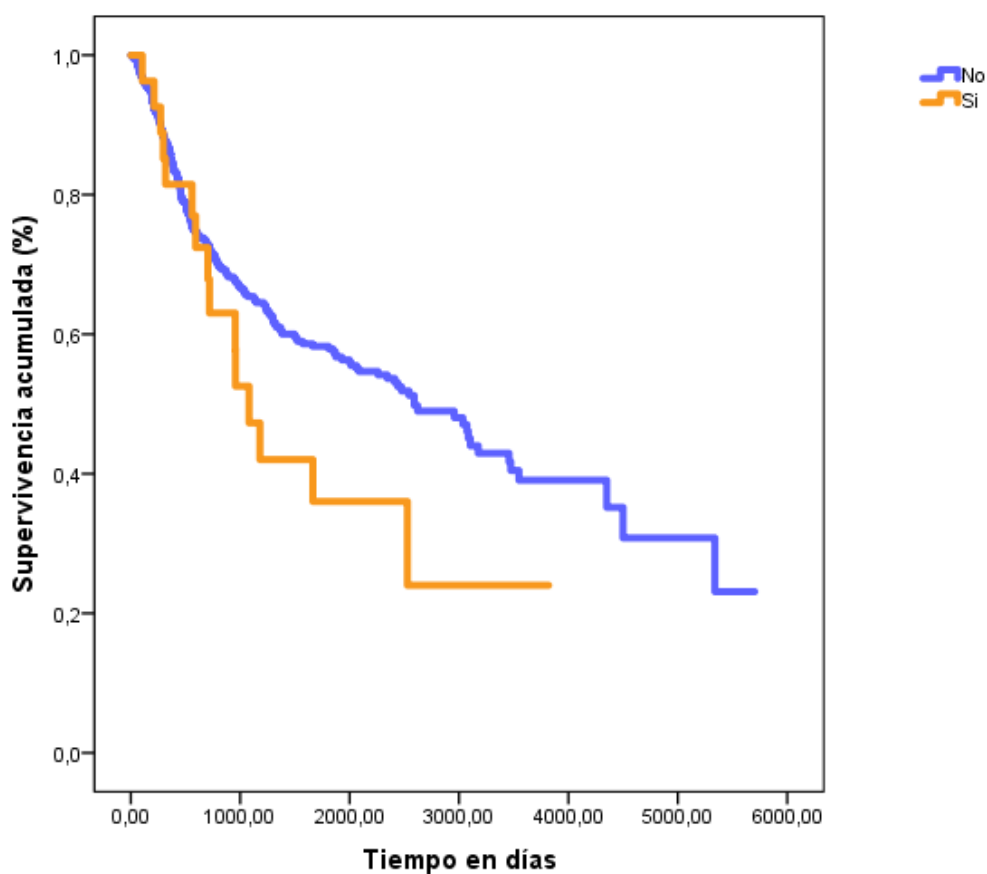


Gráfico 58. Supervivencia por tumores primarios múltiples.

Variable	Supervivencia (meses)	Acumulada 1 año (%)	Acumulada 5 años (%)	Acumulada 10 años (%)
No	94,69	86	58	31
Sí	56,01	82	38	28

Tabla XXXVI Supervivencia por tumores primarios múltiples.

SUPERVIVENCIA Y ACTITUD TERAPÉUTICA

Los pacientes tratados únicamente con cirugía presentan la supervivencia más elevada, de 124,91 meses de media. En este grupo de pacientes la supervivencia acumulada a los 5 años es de 77% y a los 10 años de 51%. Las diferencias frente al resto de tratamientos fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

La segunda mejor supervivencia se observó en el grupo de pacientes tratados con radioterapia, siendo la media de supervivencia de 94,41 meses y la supervivencia acumulada a los 5 años de 57%. Las diferencias entre este grupo de pacientes y aquellos tratados mediante cirugía, quimioterapia, paliativos y quimioterapia con radioterapia fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Los peores resultados (diferencias estadísticamente significativas, $p < 0,05$ frente a todos los demás tratamientos a excepción de quimioterapia) los encontramos en los pacientes tratados con cuidados paliativos (8,23 meses de supervivencia media) seguidos por los que recibieron quimioterapia (22,69 meses), con supervivencias acumuladas a los 5 años de 0% y 12%, respectivamente. Las combinaciones de tratamientos ofrecieron mejores resultados que se pueden ver en la Tabla XXXVII.

El Gráfico 59 representa la función de supervivencia para cada una de las actitudes terapéuticas adoptadas.

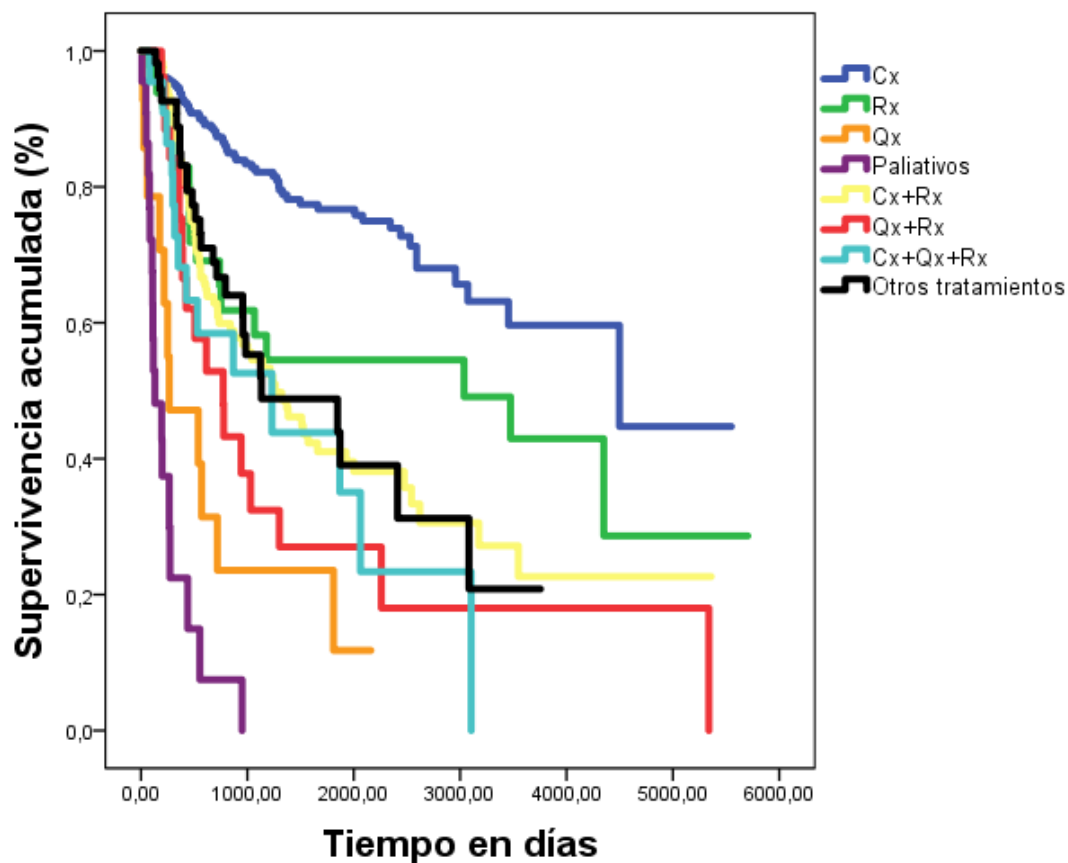


Gráfico 59. Supervivencia según el tratamiento.

Variable	Supervivencia (meses)	Acumulada 1 año (%)	Acumulada 5 años (%)	Acumulada 10 años (%)
Cirugía	124,91	94	77	51
Radioterapia	94,41	83	57	31
Quimioterapia	22,69	48	12	-
Paliativos	8,23	25	-	-
Cx + Rx	70,34	85	41	22
Qx + Rx	52,25	76	27	-
Cx + Qx + Rx	46,58	68	45	-
Otros tratamientos	58,78	89	48	19

Tabla XXXVII. Supervivencia según el tratamiento.

SUPERVIVENCIA Y DEMORA EN EL COMIENZO DEL TRATAMIENTO

La supervivencia media encontrada en los pacientes en los que el tratamiento se demoró 40 días o más fue de 96,05 meses, y en los que no hubo demora fue de 91,04 meses, no habiéndose detectado diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$). Las funciones de supervivencia se muestran en el Gráfico 60.

A los 5 años, la supervivencia acumulada en los pacientes que no sufrieron demora alguna fue del 56%, ligeramente inferior a la de aquellos que sí sufrieron una demora de 40 días o más (58%). (Tabla XXXVIII).

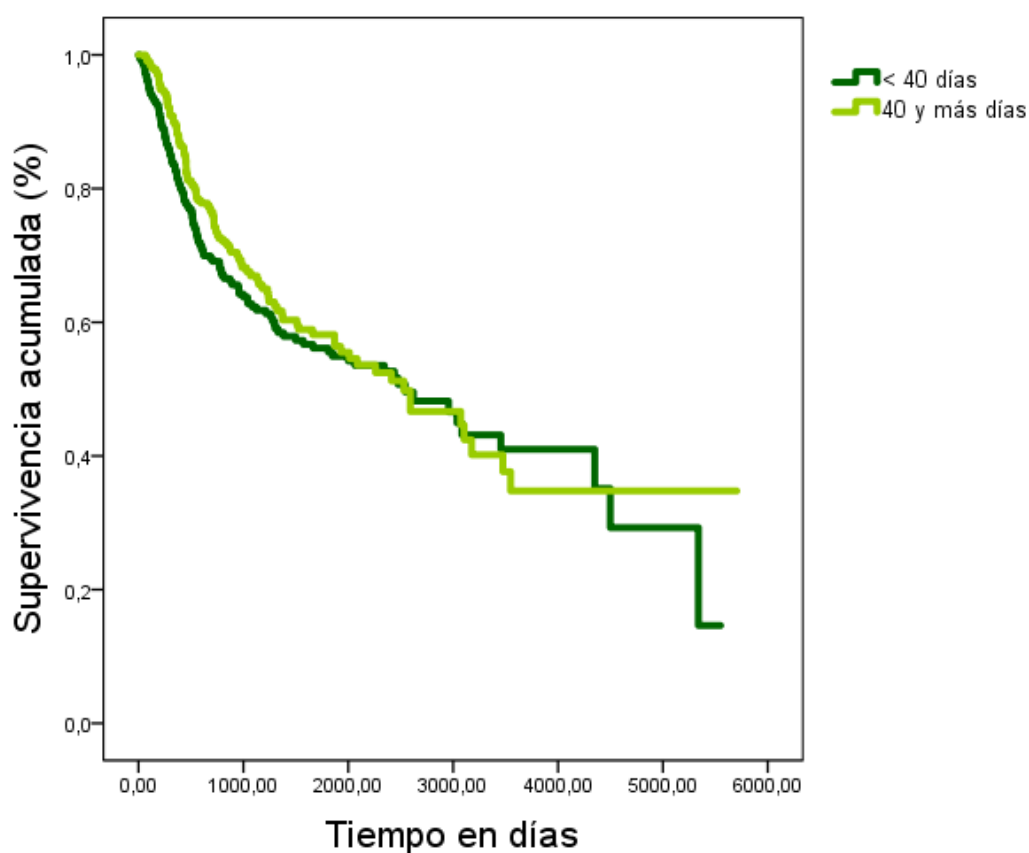


Gráfico 60. Supervivencia según la demora terapéutica.

Variable	Supervivencia (meses)	Acumulada 1 año (%)	Acumulada 5 años (%)	Acumulada 10 años (%)
<40 días	91,04	82	56	30
≥40 días	96,05	89	58	31

Tabla XXXVIII. Supervivencia según la demora terapéutica.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE: FACTORES PRONÓSTICO INDEPENDIENTES DE LA EXPECTATIVA DE VIDA. REGRESIÓN DE COX

Llegados a este punto es el modelo de Cox el que nos orienta acerca de qué variables, que han resultado significativas en el análisis de Kaplan-Meier, actúan como factores pronóstico independientes sobre la supervivencia (positivos o negativos).

Se han construido dos modelos: uno con 6 variables y el otro con 5. En ambos el valor de referencia ha sido siempre el primero.

PRIMER MODELO DE REGRESIÓN DE COX

En este primer modelo (Tabla XXXIX) hemos incluido las siguientes variables:

- Edad
 - Menores de 65 años
 - 65 años o más
- Sexo
- Extensión tumoral
 - Localizado
 - Regional
 - Diseminado
 - Desconocido
- Localización
 - Cara dorsal
 - Borde
 - Cara ventral

- Amígdala
- Sitios contiguos
- Lengua SAI
- Tratamientos agrupados
 - Cirugía
 - Radioterapia
 - Quimioterapia
 - Paliativos
 - Cirugía + Radioterapia
 - Quimioterapia + Radioterapia
 - Cirugía + Quimioterapia + Radioterapia
 - Otros tratamientos
- Demora
 - <40 días
 - 40 días o más

A pesar de no resultar significativas en nuestro análisis de Kaplan-Meier, decidió incluirse la “edad” por ser una de las variables políticas importantes en unión con el sexo máxime al haber sido significativas las diferencias por sexo.

A la hora de comparar las distintas categorías en cada variable, se tomó como valor referencial el primero. Así, en el caso de la extensión, se compara a los tumores regionales, diseminados y desconocidos con los localizados, y en los tratamientos agrupados se hace lo propio con los distintos tratamientos con respecto al grupo de pacientes quirúrgicos.

	<i>p</i>	Exp (B)	Intervalo Confianza 95% para Exp (B)
Edad (<65 años)	0,002	1,534	1,166-2,017
Sexo (hombre)	0,005	0,634	0,463-0,869
Extensión (localizado)	0,001		
Regional	0,001	1,759	1,267-2,441
Diseminado	0,001	2,923	1,543-5,539
Desconocido	0,747	1,389	0,188-10,245
Localización (cara dorsal)	0,118		
Borde	0,442	0,808	0,470-1,390
Cara ventral	0,018	0,293	0,105-0,812
Amígdala	0,070	0,420	0,165-1,074
Sitios contiguos	0,794	0,895	0,389-2,060
Lengua SAI	0,552	0,848	0,492-1,460
Tratamiento (cirugía)	0,000		
Radioterapia	0,006	0,498	0,303-0,817
Quimioterapia	0,826	0,935	0,512-1,705
Paliativos	0,000	3,643	1,760-7,543
Cx + Rx	0,000	6,849	3,504-13,388
Qx + Rx	0,594	1,133	0,716-1,794
Cx + Qx + Rx	0,233	1,461	0,783-2,724
Otros	0,291	1,427	0,738-2,759
Demora (<40 días)	0,250	1,166	0,897-1,516

Tabla XXXIX. Supervivencia causa específica: 6 variables en la ecuación.
(Nota: entre paréntesis la variable de referencia)

SEGUNDO MODELO DE REGRESIÓN DE COX

En este segundo modelo (Tabla XL) hemos incluido las mismas variables que en el modelo anterior, exceptuando la variable “demora”, ya que no ha presentado diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,250$)

	<i>p</i>	Exp (B)	Intervalo Confianza 95% para Exp (B)
Edad (<65 años)	0,003	1,517	1,155-1,994
Sexo (hombre)	0,005	0,634	0,462-0,868
Extensión (localizado)	0,002		
Regional	0,001	1,731	1,248-2,401
Diseminado	0,001	2,906	1,538-5,491
Desconocido	0,765	1,355	0,184-9,989
Localización (cara dorsal)	0,125		
Borde	0,458	0,815	0,474-1,399
Cara ventral	0,020	0,297	0,107-0,823
Amígdala	0,084	0,439	0,172-1,117
Sitios contiguos	0,877	0,937	0,409-2,147
Lengua SAI	0,610	0,869	0,506-1,492
Tratamiento (cirugía)	0,000		
Radioterapia	0,006	0,497	0,302-0,815
Quimioterapia	0,823	0,933	0,511-1,704
Paliativos	0,000	3,734	1,805-7,724
Cx + Rx	0,000	6,838	3,502-13,352
Qx + Rx	0,630	1,120	0,707-1,773
Cx + Qx + Rx	0,225	1,470	0,789-2,740
Otros	0,308	1,409	0,729-2,720

Tabla XL. Supervivencia cáncer de lengua: 5 variables en la ecuación.
(Nota: entre paréntesis la variable de referencia)

En este modelo, el análisis multivariante nos indica que han resultado como factores pronóstico positivos para la expectativa de vida:

- Sexo: Ser mujer es un factor pronóstico positivo frente a ser varón.
- Localización: los tumores ubicados en la cara ventral de la lengua son factores pronóstico positivos frente a aquellos ubicados en cara dorsal.
- Tratamiento: la radioterapia se mostró igualmente como factor pronóstico positivo frente a la cirugía.

Por el contrario, han sido factores pronóstico negativos los siguientes:

- Edad: influye en la supervivencia en este tipo de tumores. Así, tener 65 años o más conlleva una probabilidad de una vez y media más de acortar su expectativa de vida con respecto a los menores de esa edad.
- Extensión tumoral: también influye en la supervivencia, de tal forma que los tumores con extensión regional y los diseminados tienen una 1,7 y tres veces, respectivamente, más probabilidades de tener una expectativa de vida menor que los localizados.
- Actitud terapéutica: se observa que tanto los cuidados paliativos como la combinación de cirugía con radioterapia tienen más probabilidades de tener una expectativa de vida menor que la cirugía sola.

DISCUSIÓN

DE LOS REGISTROS DE TUMORES

Los dos principales métodos para disminuir las muertes por cáncer son en primer lugar reducir el número de casos nuevos cada año (la incidencia) o prevención primaria, y en segundo lugar aumentar por todos los medios disponibles la supervivencia y cura en aquellos pacientes en los que ya se ha desarrollado cáncer, por medio de diagnósticos precoces y mejoras en el tratamiento. Por tanto, toda la información que se aporte relativa a la supervivencia de un paciente diagnosticado de cáncer, se convierte en el instrumento más útil para el control de la misma, junto con los datos referentes a la incidencia y la mortalidad (172).

Las tasas más altas de supervivencia son las que nos proporcionan los ensayos clínicos randomizados, porque generalmente comparan nuevos tratamientos con el mejor tratamiento disponible en ese momento. El mayor inconveniente de este tipo de investigaciones es que seleccionan una muestra pequeña de pacientes escogidos, por ello suelen incluirse en estudios más amplios como los metaanálisis (173), y si los resultados son favorables, se incorporan a la práctica clínica rutinaria.

Posteriormente es necesario evaluar si estos cambios introducidos tienen la repercusión que se esperaba en poblaciones mayores. Es aquí donde los registros nacionales e internacionales de cáncer juegan un papel fundamental (174).

Las tasas de supervivencia obtenidas a partir de los registros de cáncer son necesarias para evaluar la eficacia de los diagnósticos y de los tratamientos. La información que aportan es más difícil de obtener y de interpretar que la procedente de los ensayos clínicos, puesto que, entre otros, implica aunar esfuerzos para conseguir definiciones de las enfermedades que sean comparables, tener un control de calidad de la recogida de datos y del seguimiento de los pacientes e intentar seguir métodos de análisis similares para que se puedan comparar los resultados obtenidos sobre las supervivencias de las diferentes poblaciones (175).

Por todo ello, son de vital importancia los registros de cáncer, tanto poblacionales como hospitalarios. Así, el *Nacional Cancer Data Base* es el registro de tumores hospitalario de la Comisión de cáncer del Colegio Americano de Cirujanos y de

la Sociedad Americana del Cáncer, mientras que el SEER es prototipo de registro poblacional.

Aunque son sistemas de registros de datos separados y están diseñados con objetivos y metodologías diferentes, son complementarios e igualmente imprescindibles (176).

Los registros poblacionales recogen los datos de todos los enfermos diagnosticados en un área geográfica con el objetivo de poder medir la magnitud y características del cáncer, colaborar en descubrir sus causas, promover medidas preventivas y asistenciales y evaluar los efectos de estas medidas. Desde un punto de vista epidemiológico, permiten determinar la dimensión global del problema del cáncer (casos nuevos por todos y por cada tipo de tumor por cada 100.000 personas y año y su distribución por grupos de edad y sexo) y sus tendencias temporales. Una vez determinadas la incidencia y la supervivencia, permiten estimar la prevalencia. Además, proporcionan información para la búsqueda de nuevos factores de riesgo (177).

Los registros hospitalarios de tumores (178) están dedicados fundamentalmente a describir las características de los tumores, evaluar la calidad de la asistencia oncológica, su evolución con el tiempo y obtener datos de supervivencia por tipo de tumor. Al recoger los datos de todos los enfermos de cáncer atendidos en un hospital, independientemente de su procedencia o lugar de residencia, se puede deducir que este tipo de registros no permite medir tasas de incidencia. Sin embargo, permiten la realización de estudios clínicos de supervivencia y factores pronóstico. Además, sirven de fuente para los registros poblacionales. El SIDC entraría en esta categoría.

EUROCARE

Para conseguir un óptimo control del cáncer, es necesario tener información precisa de la supervivencia de los pacientes oncológicos a nivel poblacional. Mientras los clínicos necesitan conocer la supervivencia a partir de series clínicas para evaluar la eficacia de sus tratamientos, solamente las comparaciones entre distintas poblaciones pueden aportar información acerca de la eficacia de los sistemas de salud. La mortalidad proporciona también información importante para el control del cáncer, pero no es suficiente por sí misma (179).

A principios de la década de 1990 la Comunidad Europea patrocinó el programa EURO CARE con la finalidad de cuantificar y explicar las diferencias internacionales en cuanto a supervivencia de cáncer en Europa. EURO CARE-1 reveló dramáticas diferencias entre los distintos países, con bajas tasas en las poblaciones del este de Europa, tasas intermedias en Dinamarca y Reino Unido, en contraste con las elevadas tasas en el resto de poblaciones del oeste europeo. EURO CARE-2 y EURO CARE-3 confirmaron estos hallazgos. Sin embargo, los análisis presentados en EURO CARE-4, que incluyeron los casos diagnosticados hasta 1999, indicaron que estas diferencias en cuanto a supervivencia se iban estrechando (179).

Los estudios de supervivencia de los registros poblacionales pueden ser criticados debido al gran intervalo de tiempo que transcurre desde el último año de diagnóstico hasta la publicación de los resultados. Durante esos años, se introducen mejores tratamientos, y de esta forma los resultados obtenidos no son de actualidad y pueden tener limitada relevancia. A pesar de ello, la supervivencia mejora de forma gradual a medida que los nuevos protocolos están disponibles para una población cada vez mayor de pacientes. Uno de los objetivos de EURO CARE-4 es acortar el intervalo de tiempo entre la introducción de los nuevos tratamientos y el análisis estadístico de sus efectos sobre la supervivencia (179).

Otro inconveniente de EURO CARE es que para varios países europeos los registros de cáncer solamente cubren una pequeña fracción del total de la población nacional. Los resultados para estos países pueden no representar la situación del país en concreto. Para EURO CARE-4 es el caso de la República Checa, Alemania, Italia, Polonia y España (179).

La base de datos de EURO CARE-4 contiene más de 13.500.000 casos de cáncer diagnosticados entre 1978 y 2002. Los registros poblacionales que colaboran en el programa cubren aproximadamente 151.400.000 personas que representan el 35% de la población de los países que participan (179), variando la fracción de población cubierta en cada país desde el 1,3% hasta el 100%. Por este motivo, las estimaciones de supervivencia obtenidas simplemente agrupando todos los datos se verían influidas de forma desproporcionada por la supervivencia de los países con más cubrimiento y mayores poblaciones, tales como el Reino Unido. Para evitarlo, se definieron 5 regiones

europeas que permitieron calcular el peso de cada una de ellas dentro del total de la población europea (180).

Con respecto a los registros españoles se describe una mejoría en cuanto al seguimiento en el programa EUROCare-4 con respecto a los anteriores estudios realizados (180). Tabla XLI.

Registro	Población media	% cobertura nacional
Albacete	358.533	0,9
País Vasco	2.094.584	5,3
Castellón	460.454	1,2
Gerona	523.244	1,3
Granada	808.926	2,0
Murcia	1.101.177	2,8
Navarra	531.028	1,3
Tarragona	578.478	1,5
Total	6.456.423	12,2-16,3

Tabla XLI. Registros de tumores españoles que participaron en EUROCare-4 con la población media en 1995-1999 y porcentaje de cobertura nacional (180).

Algunos autores defienden las estadísticas de mortalidad frente a las de supervivencia para comparar resultados de cáncer entre distintos países, debido a que los datos de mortalidad generalmente están disponibles para poblaciones enteras a nivel nacional. La supervivencia es un indicador complejo: una mayor supervivencia puede reflejar tanto diagnósticos más tempranos, como sobre-diagnósticos o muertes tardías. Sin embargo, las estadísticas de mortalidad tampoco son capaces, generalmente, de distinguir los efectos debido a prevención primaria, diagnóstico temprano o mejor tratamiento. Además, proporcionan una borrosa y atrasada indicación de tendencias, ya que las personas fallecidas por cáncer en un año determinado han sido diagnosticadas en cualquier año previo. De este modo, las dificultades inherentes a la interpretación de las estadísticas de supervivencia no implican que las de mortalidad sean superiores: ambas pueden ayudar a interpretar tendencias y diferencias entre países en el control del cáncer (179).

En general, los clínicos se basan en los resultados procedentes de ensayos clínicos randomizados o de estudios hospitalarios o de grupos de hospitales, en lugar de

los estudios de supervivencia poblacionales. Sin embargo, los oncólogos en ocasiones se desconciertan al comprobar que la supervivencia en estudios poblacionales es menor que en las series clínicas. Esto es debido a que los pacientes incluidos en los estudios clínicos están altamente seleccionados y son tratados en centros especializados en cáncer, y por tanto no representan a los pacientes oncológicos en general. En los estudios hospitalarios, el estadio en el momento del diagnóstico normalmente está cuidadosamente determinado, a pesar de lo cual, y debido a que la determinación del estadio depende del método de estadificación empleado y éste varía entre los distintos centros, las comparaciones de supervivencia entre series clínicas (entre hospitales o a lo largo del tiempo) no son fiables (179).

Por estos motivos, los datos de supervivencia poblacionales sí pueden ser de relevancia para los clínicos ya que pueden ser utilizados como un estándar frente al que comparar sus resultados. Si la supervivencia de sus pacientes sobrepasa la media, puede ser debido a una selección de sus pacientes de tipo geográfica, demográfica, social o económica, en lugar de a un mejor tratamiento. Por el contrario, si la supervivencia está por debajo de la media, la causa puede subyacer en que su centro tiende a tratar casos más avanzados que otros centros. El estándar de referencia (el registro de cáncer local o nacional) ha de tener información fiable del estadio al diagnóstico, y esto depende obviamente de la precisión de los datos que los hospitales (en definitiva, los clínicos) proporcionan a los registros de cáncer (179).

Sin embargo, una limitación fundamental de los datos de supervivencia de los registros de cáncer es que rara vez están disponibles en función del estadio al diagnóstico. Para solventar esta situación sería deseable una mejor comunicación entre clínicos y registros de cáncer (179).

Existen una serie de indicadores que definen la calidad de los datos. Entre ellos, en el caso de EUROCARE-4, la presencia de segundos tumores, los casos conocidos solo mediante certificado de defunción y aquellos descubiertos de forma casual en la autopsia se excluyeron del análisis de supervivencia. De esta forma, una elevada proporción de casos que solo se conocen mediante certificado de defunción pueden indicar que la supervivencia se ha sobreestimado. Otros indicadores de calidad son la verificación microscópica y la proporción de pacientes perdidos (180).

SISTEMA DE INTERCAMBIO DE DATOS DE CÁNCER DE LA COMUNIDAD DE MADRID

La Base de Datos del Registro Central de Tumores del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC) de la Comunidad de Madrid, ofrece información de una población superior a los dos millones de personas y lleva en marcha desde el año 1989. Es un registro hospitalario con las ventajas e inconvenientes que esto supone.

Asumiendo la fiabilidad de las fuentes de las que se nutre el SIDC (historias clínicas, informes de anatomía patológica, registro de admisión de enfermos, altas médicas, Comités de Tumores y Servicios de Oncología médica y Radioterápica) es un sistema que ofrece serias garantías en cuanto a información se refiere, pues a la confirmación de la veracidad de los datos (por el contraste entre las distintas fuentes) se unen los propios mecanismos de control de calidad que tiene el sistema, como ha demostrado de forma fehaciente en los últimos años González Navarro (175).

Hay dos subcategorías en los registros hospitalarios: subsidiarios de un solo hospital o bien multi-institucional, como es el caso del SIDC. En ellos la mejoría de la atención al paciente se lleva a cabo teniendo protocolos y bases de datos comunes. Estos registros multi-institucionales intentan establecer la historia natural y la etiología de los tumores (181).

La peculiaridad de nuestro registro, y en ello radica su importancia, es que todos los pacientes han sido diagnosticados y tratados a nivel hospitalario. Ello nos permite deducir que no se puede ni se debe calcular incidencias y que existe el sesgo de selección de los pacientes. Aunque obviamente ello no afecta a la validez interna del estudio, los resultados no son extrapolables a la población (1).

Además, hasta la fecha no se registran variables que permitan calcular factores de riesgo, en nuestro caso, tabaco, alcohol, traumatismos, candidiasis, deficiencias nutricionales, historia familiar, infecciones víricas, pobre higiene oral, entre otros.

Dada la estructura del registro, tampoco es posible determinar el tiempo libre de enfermedad por lo que sería un tanto cuestionable el cálculo de las posibles recidivas.

Sin embargo, ofrece datos de interés en cuanto a lo que se refiere a tratamiento, evolución, diagnóstico histológico, extensión, tumores primarios múltiples, el retraso en el diagnóstico o en el tratamiento, entre otros (153).

DEL CONCEPTO DE LENGUA

La AJCC considera lengua oral a los dos tercios anteriores de la lengua. Esto es la porción móvil y libre que se extiende desde la zona anterior de las papilas caliciformes hasta la cara ventral de la lengua donde limita con el suelo de la boca. Se compone de cuatro áreas: punta, bordes laterales, dorso y cara ventral. De esta forma, quedan excluidas la base (C01.9) y la amígdala lingual (C02.4), que entrarían en la categoría de orofaringe (182). Este concepto también es respaldado por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC).

Por el contrario, la OMS, en su Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología considera a los tumores de la amígdala lingual dentro de la categoría de cáncer de lengua. Esta es la clasificación aplicada por el registro de cáncer del SIDC de la Comunidad de Madrid, y por tanto la que se ha manejado en el presente trabajo.

De esta manera, los casos incluidos en nuestra base de datos se corresponden con aquellos pacientes que presentaron un tumor que fue codificado en sus tres primeros dígitos como C02, así como sus sublocalizaciones determinadas por el cuarto dígito según la tercera revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O3). Queda por tanto incluida la amígdala lingual (C02.4) y excluida la base de la lengua (C01.9).

El programa SEER del *National Cancer Institute* (NCI), por su parte, incluye tanto los tumores de la base de la lengua como la amígdala lingual, incluyendo todos los códigos desde C01.9 hasta C02.9 (10). Lo mismo ocurre con el programa EUROCare-4 (180, 183).

Es muy habitual encontrar el cáncer de lengua englobado dentro de los cánceres orales, incluso dentro de los de cabeza y cuello.

DE LOS RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

EDAD

El carcinoma de células escamosas de la cavidad oral es raro en pacientes menores de 50 años, siendo básicamente una enfermedad que aparece en la sexta o séptima década de la vida (184).

En Arabia Saudí, El-Husseiny et al. plantean que el 90% de los CCE de lengua oral o móvil (quedando, por tanto, excluidos los de la base lingual) tratados entre 1980 y 1989 afectaron a mayores de 40 años (185). De igual modo, en EEUU, de los 6400 nuevos casos de CCE de lengua que se diagnostican al año, más del 90% se presentan en pacientes mayores de 45 años (186).

La edad media de nuestra población afectada con cáncer lingual, 61 años, fue idéntica a la encontrada por la serie SEER (14), y muy similar a otras series (17, 55, 60, 187-189). Sin embargo, en países como India, esta edad media disminuye hasta los 49,4 años (190).

Rautava et al., Haddadin et al. y Gorsky et al. (60, 188, 191) realizan una estratificación por grupos etarios de los pacientes con CCE lingual en series de Finlandia (1988-1997), Glasgow (1980-1996), y Vancouver (1979-1994), respectivamente. En la distribución de los porcentajes mostrada en el Gráfico 61, se comprueba que el patrón es similar para todos los estudios mencionados, incluido el nuestro.

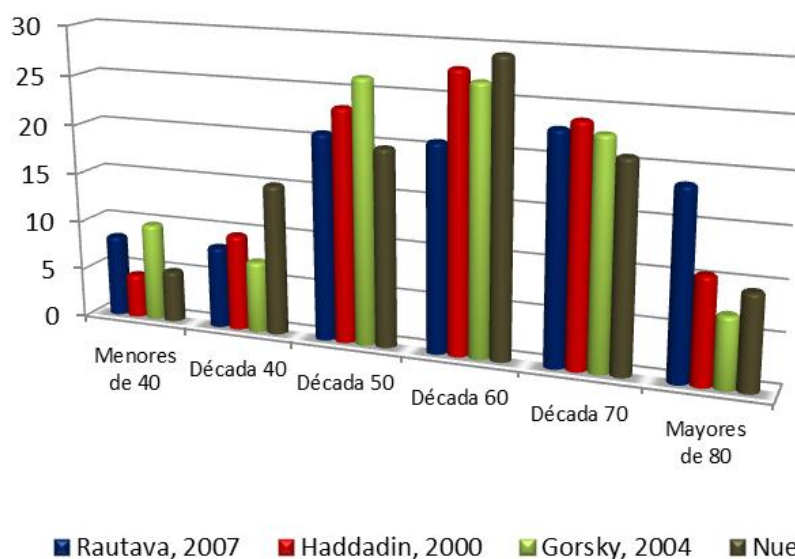


Gráfico 61. Distribución por grupos etarios, en porcentajes, según las distintas fuentes.

El Registro de Cáncer Finlandés divide su población que presentó cáncer de lengua móvil entre 1953 y 1994 únicamente en dos grupos etarios, menores de 64 años y 65 años o más, siendo las proporciones del 50% en ambos grupos (17). Resultados parecidos hemos encontrado en nuestra casuística, con 55,2% de los casos en el grupo de menores de 65 años y 44,7% de 65 años o mayores.

El aumento de la incidencia del cáncer de lengua en varones jóvenes se comenzó a observar en los años 80 a partir de varios análisis realizados en EEUU y Europa (192-198), sugiriendo la evidencia posterior que este podía ser un problema a nivel mundial (199).

En nuestra serie hemos dividido los pacientes en tres grupos, para valorar lo que sucede entre los más jóvenes. Los pacientes menores de 44 años suponen un 11% del total, los de 45 a 64 años representan el 43,8% y los mayores de 65 años, el 45,2%. Semejantes son los datos de la serie de Kantola et al. (55), en la que se recogen 105 casos de CCE de lengua móvil en Finlandia entre 1974-1994, y cuya distribución es del 11,4%, 45,7% y 42,8%, respectivamente.

Entre los pacientes menores de 35 años afectados de cáncer oral, la localización más frecuentemente afectada es la lengua móvil, pues en la serie de Iype et al. constituye un 52% de la casuística, seguido por mucosa yugal (26%), alveolar (10%), paladar (4,5%), labio (2,3%) y suelo de boca (1,9%) (200).

Schantz y Yu examinaron las tendencias en los cambios en el cáncer de cabeza y cuello en adultos jóvenes en los Estados Unidos entre 1973 y 1997 a partir de datos del SEER. La incidencia del cáncer de cabeza y cuello (faringe, laringe) permaneció estable en los grupos mayores de 40 años, al comparar los datos entre 1973 y 1984, y entre 1985 y 1997. En contraste, el cáncer de lengua en adultos menores de 40 años aumentó aproximadamente en un 60% durante el mismo periodo. Observaron un incremento significativo hasta 1985, siendo el cambio porcentual anual del 6,7%. Tras 1985 las tasas de incidencia no siguieron aumentando, pero permanecieron altas. Los autores descartan la posibilidad de que determinados factores (mejoría en los métodos diagnósticos, desarrollo de actividades de cribado, cambios en los códigos de los tumores) pudieran haber actuado como artefactos (197).

Igualmente, Shiboski et al., utilizando la base de datos del SEER entre 1973 y 2001 en estadounidenses blancos de 20 a 44 años, encontraron un incremento significativo en la incidencia del CCE tanto de la parte oral como de la base de la lengua ($APC=+2,1$ y $APC=+1,7$, respectivamente) así como de la amígdala palatina ($APC=+3,9$). En el resto de localizaciones orales y faríngeas, la incidencia del mismo disminuyó o permaneció constante (201). Dicho incremento en la incidencia coincide con los datos publicados de los registros de tumores de Dinamarca, Suecia, Noruega y Finlandia referentes al periodo 1960-1994 (198).

Sin embargo, en nuestra serie no observamos cambios en las proporciones entre los distintos grupos de edad (menores de 44, 45-64, 65 o más años) a lo largo del periodo de estudio (1990-2008).

Dada la ausencia de los factores de riesgo habituales en determinados casos de pacientes jóvenes, especialmente entre las mujeres (202-206), se ha sugerido incluso que el cáncer oral entre ellos puede ser una entidad distinta de la que aparece en pacientes mayores, con una etiología y progresión diferentes, que actúa de una forma agresiva (207). No obstante, la relativamente anecdótica aparición de estos tumores en adultos jóvenes y la diversidad de los criterios a la hora de seleccionar un punto de corte para la edad, localización, estadio y posible etiología dificultan las comparaciones entre los distintos estudios (208, 209).

Por el contrario, Duroux et al. (210) consideran que la singularidad del cáncer oral en pacientes menores de 40 años reside solamente en el carácter precoz y masivo de la intoxicación alcohólico-tabáquica. Así, son susceptibles de alcanzar más rápidamente los umbrales patológicos y de desarrollar un tumor de la cavidad oral 10 ó 20 años antes que la población habitual.

SEXO

Según el programa GLOBOCAN, el cáncer de la cavidad oral afectó en 2008 a 170.496 hombres y 92.524 mujeres a nivel mundial; por tanto la razón de sexo fue 1,84:1 (3).

La mayor parte de los estudios muestran un predominio del cáncer lingual entre los hombres sobre las mujeres (60, 185, 188-190, 211, 212). No obstante, cada vez es mayor la evidencia de que esta tendencia se está invirtiendo (17, 55), probablemente debido al cambio de hábitos entre las mujeres, ya que en la actualidad, el tabaco y el alcohol están socialmente más aceptados que en el pasado, especialmente entre las más jóvenes.

En nuestra población, el cáncer de lengua fue más frecuente entre los varones (413 casos) que entre las mujeres (197 casos), siendo la razón de sexo de 2,09:1. Similares resultados se muestran en la serie del SEER 1988-2001, que indicó que el 66,7% de los casos de cáncer de lengua se daban entre los varones, en contraste con el 33,3% que se dio entre las mujeres (10).

Sin embargo, en 1997, Tan et al. (213), al excluir los típicos factores de riesgo para el CCE de cabeza y cuello, y examinar de forma retrospectiva 59 pacientes no fumadores, comprobaron que el típico paciente no fumador fue una mujer blanca con cáncer primario de lengua.

EDAD Y SEXO

La edad media entre los hombres de nuestra serie fue de 60 años, y entre las mujeres de 64,7 años. Nuestros datos confirman los hallazgos de Izarzugaza et al., cuya serie de País Vasco incluye pacientes con cáncer de base de la lengua (214).

La mayor parte de las series, incluida la nuestra, muestran un predominio de los hombres sobre las mujeres en los distintos grupos etarios para el CCE de lengua (60, 196, 209, 215-217).

Al estratificar en menores y mayores de 65 años, comprobamos que al traspasar esa edad el número de hombres desciende bruscamente, mientras que entre las mujeres se produce un suave incremento en el número de casos. Por tanto, se confirma que entre los varones la enfermedad se diagnostica a edades más tempranas.

Al estratificar nuestra serie en los tres grupos de edad, la razón de sexo entre los pacientes menores de 44 años fue de 1,68, entre los pacientes de 45 a 64 años fue de 3,45, y entre los mayores de 65 años, de 1,46.

En los países escandinavos, entre 1960-1994, la incidencia del CCE de lengua móvil se incrementó en 5 veces entre hombres jóvenes (0,06-0,32 por 100.000) y en 6 veces entre mujeres jóvenes (0,03-0,19 por 100.000), en comparación con un incremento en 2 veces en grupos de más edad. La razón de sexo en adultos jóvenes fue de 1,98 al principio del estudio y de 1,66 al final. Para los pacientes de entre 40 y 64 años fue de 1,48 y 1,89, y para aquellos de 65 a 79 años fue de 1,03 y 1,77. Solo en este último grupo se observó un claro incremento en esta razón (198).

Sin embargo, Jones et al. observaron una razón de sexo de 0,5 entre pacientes menores de 40 años con carcinoma de lengua (218). Resultados similares han sido descritos por Byers (202), Callery et al. (219), McGregor et al. (203) y Venables y Craft (208).

CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

HISTOLOGÍA

Al igual que en otras localizaciones orales, el carcinoma de células escamosas representa una amplia mayoría (>95%) de las neoplasias linguales (189, 220, 221).

En nuestra casuística dichas neoplasias constituyeron un 94,9%, porcentaje similar al encontrado en la serie SEER correspondiente al periodo 2002-2006 (96,6%)

(157), en la que los adenocarcinomas constituyen un 1,6% del total de casos. En la serie de Izarzugaza et al. en la que se incluye la base de la lengua (214), los CCE representaron un porcentaje ligeramente menor, un 91,7%.

Destacar de nuestra serie que en el grupo “otras histologías”, podemos encontrar, entre otras, neoplasias tan variopintas como adenocarcinomas (2 casos), neoplasias de células basales (3 casos), fibromatosas (1), de los vasos sanguíneos (3), o linfoma Hodgkiniano (1).

El 55% de nuestros CCE aparecen en menores de 65 años, versus el 45% entre los de 65 años o más. Las histologías restantes también son más frecuentes entre los más jóvenes, pues 19 de los 31 casos surgen entre los menores de 65 años versus tan solo 12 casos entre los pacientes de 65 años o más.

Al analizar la histología en función del sexo, se observa un predominio de los varones sobre las mujeres en ambos grupos histológicos, siendo la razón de sexo de 2:1 en los CCE, y de 6,75:1 en las otras histologías. El CCE es la histología predominante en ambos sexos, representando un 93,5% de los casos entre los hombres y un 98% entre las mujeres.

EXTENSIÓN TUMORAL

La extensión del tumor en el momento del diagnóstico puede orientar sobre la atención sanitaria básica y de calidad de los conceptos que sobre criterios diagnósticos oncológicos están asimilados por el sistema. Puede también ser utilizada como indicador de la eficacia en la educación de la población en términos de cuidados de salud.

En EEUU, en la distribución por estadio referente a los años 2002-2006, el 36% de los casos de cáncer de lengua son diagnosticados cuando el cáncer aún está confinado al sitio primario (estadio localizado); el 44% se diagnostican cuando el cáncer ha diseminado a nódulos linfáticos regionales o más allá del sitio primario, y el 14% se diagnostican cuando el cáncer ya ha metastatizado (157).

En Bombay, entre 1987 y 1991, la distribución es similar, pues el 35,2% de los cánceres de lengua anterior se diagnostican en estadios localizados, el 43,3% son regionales, y el 4% diseminados (211).

Por el contrario, el registro de cáncer finlandés nos muestra que hasta en el 60% de los carcinomas de lengua móvil, la enfermedad se halla en estadios localizados, mientras que los regionales constituyen el 18% y los diseminados el 10%. A lo largo del periodo de estudio (1953-1994) se produce un descenso en la proporción de tumores en estadio localizado. Esto podría obedecer a que la definición de los estadios no se haya mantenido estable a lo largo de las últimas décadas. Por ejemplo, se ha observado un incremento en el número de casos en el que no se proporciona la extensión tumoral, lo que indicaría que los clínicos se han vuelto más cautos a la hora de clasificar un tumor como localizado. Esto podría dar lugar a una sobreestimación del incremento de la supervivencia en los casos localizados, y a una infraestimación de la misma en los casos diseminados (17).

En nuestra serie, el 59% de los casos se encuentran en estadios localizados en el momento del diagnóstico. El 35,2% presentan una afectación regional y el 4,8% son diseminados. A lo largo de nuestro periodo de estudio se produce un incremento en la proporción de diseminados, de forma paralela a una disminución de los regionales. Gráfico 62.

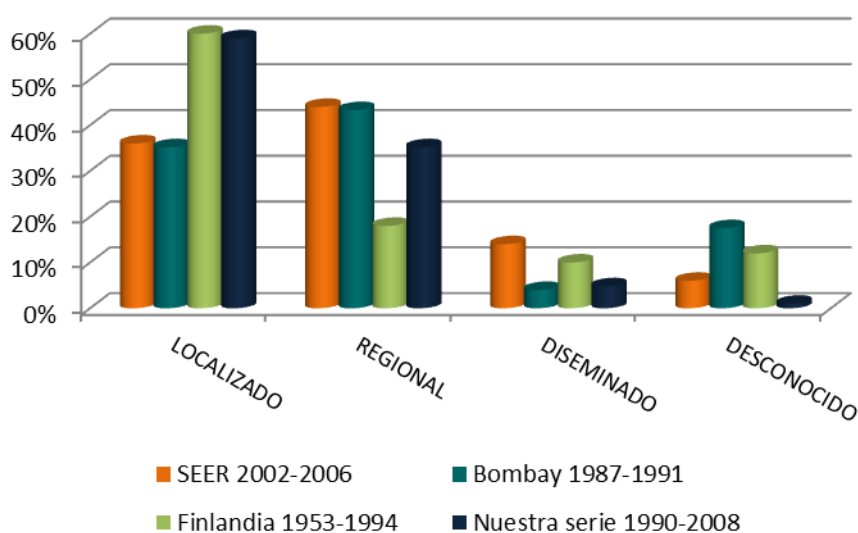


Gráfico 62. Estadio del tumor lingual según las distintas fuentes, en porcentajes.

EXTENSIÓN TUMORAL Y EDAD

En nuestra casuística es siempre el estadio localizado el más frecuente tanto entre los pacientes de 65 años o más (64%) como entre los menores de esa edad (55%), datos que coinciden con los publicados por Alho et al., correspondientes al registro de cáncer finlandés entre 1953 y 1994 (17).

Con el objetivo de averiguar si el tumor es más agresivo o no entre los pacientes más jóvenes, como se ha descrito en la literatura (207), se decidió desglosar en mayor medida las edades. Así, comprobamos cómo las proporciones en cuanto a extensión tumoral entre los menores de 44 años fueron prácticamente idénticas a las encontradas entre los mayores de 65 años: 64% de localizados, 32,8% de regionales y 3% de diseminados. Es en el grupo de pacientes con edades comprendidas entre los 45 y 64 años donde se encuentran mayores diferencias, disminuyendo la proporción de localizados (53%) y aumentando los regionales (40%) y diseminados (6%).

Los datos de la serie SEER entre los años 1985 y 1997, nos muestran para los pacientes más jóvenes (hasta 39 años) una menor proporción de estadios localizados (56%) y regionales (30%) que en nuestro caso, aumentando los diseminados (7%). También entre los pacientes de 40 a 64 años encontramos una menor proporción de estadios localizados (37%) que en nuestra serie; sin embargo, aumentan tanto los regionales (45%) como los diseminados (10%). Lo mismo ocurre con los pacientes de 65 años o más: localizados 42%, regionales 37%, y diseminados 9%. (197). Un hecho que podría explicar, al menos en parte, estas diferencias, es que la serie SEER incluye dentro del concepto de lengua los tumores de la base de la misma, lo que podría dar lugar a un diagnóstico en estadios más tardíos debido a su localización anatómica. Tabla XLII.

	LOCALIZADO	REGIONAL	DISEMINADO
SEER 1985-1997 ≤ 39 años	56	30	7
Nuestra serie 1990-2008 ≤ 44 años	64	33	3
SEER 1985-1997 40-64 años	37	45	10
Nuestra serie 1990-2008 45-64 años	53	41	6
SEER 1985-1997 ≥ 65 años	42	37	9
Nuestra serie 1990-2008 ≥ 65 años	64	30	3,7

Tabla XLII. Estadio del tumor lingual en los distintos grupos etarios, según las distintas fuentes, en porcentajes.

EXTENSIÓN TUMORAL Y SEXO

Observamos en nuestros pacientes que a medida que va avanzando el estadio al diagnóstico, aumenta la razón de sexo. En los estadios localizados dicha razón fue de 1,6:1, en regionales de 3,05:1 y en diseminados de 6,25:1. El 68,5% de las mujeres presentaban estadios localizados frente al 54,5% de los hombres. Solo el 26,9% de las mujeres presentaron estadios regionales en contraste con el 39,2% de los hombres, y los estadios diseminados se observaron en un 2% de mujeres y 6,1% de hombres. Este predominio de mujeres en los tumores localizados podría deberse a que éstas acuden a revisión al primer síntoma y de esta manera no se produciría una demora en el diagnóstico.

Nuestros datos se asemejan a los publicados por Alho et al. (17), en cuya serie del registro de cáncer finlandés la proporción de tumores de lengua móvil en estadio localizado fue mayor entre las mujeres (63%) que entre los hombres (57%).

También en la serie que publican Ildstad et al. en 1986 se encontró una diferencia significativa en el estadio al diagnóstico entre hombres y mujeres, siendo diagnosticadas las mujeres en estadios más tempranos de la enfermedad. No obstante, entre los pacientes menores de 40 años, la razón de sexo fue similar entre los distintos estadios (222).

LOCALIZACIÓN

Al diferenciar entre las neoplasias que afectan a la región anterior y a las zonas basales de la lengua, diversos autores coinciden en que el 56% de los cánceres afectan a la zona anterior (10, 188).

Los cánceres de los dos tercios anteriores tienden a estar más diferenciados, por lo que algunos investigadores han sugerido que los que aparecen en el tercio posterior son más agresivos (223).

Moore et al., en su revisión de 2000 (223), plantean que los bordes laterales y la base de la lengua son las áreas más susceptibles a la cancerización, y, junto con el suelo de la boca, constituyen las localizaciones intraorales más comunes para la aparición del cáncer. Se ha sugerido que esta predilección por estas localizaciones intraorales se debe

a la acumulación de carcinógenos en la saliva (hipótesis de Lederman) (224), siendo las zonas de mayor riesgo las siguientes: lengua (superficies ventral y lateral), suelo de la boca, pilar amigdalino anterior y zona lingual del triángulo-retromolar.

Coincidimos con Moore et al. respecto a la predilección del cáncer de lengua de asentar en el borde lateral de la misma, dado que en nuestra serie representó prácticamente la mitad del total de casos (46,4%). Sin embargo, discrepamos en lo referente a la cara ventral, pues en nuestro caso tan solo un 4,9% de los tumores asentaron en esa ubicación. Teniendo en cuenta únicamente nuestros casos de CCE de lengua, y excluyendo así a las histologías restantes, la distribución es semejante pues encontramos un 46,6% de los mismos en borde lateral, 5,2% en cara ventral, 6,2% en cara dorsal y 1,4% en amígdala.

Rautava et al., por otro lado, contabilizan 96 CCE de lengua a partir de una serie de 188 COCE. Todos ellos aparecieron en el borde lateral de la lengua, en lo que los autores denominan “epitelio de la lengua”. A diferencia de nuestros datos, los autores no encontraron ningún caso ni en cara ventral (epitelio de revestimiento), ni en cara dorsal (epitelio especializado). Remarcan que el COCE del dorso lingual es extremadamente raro (191). Para tratar de explicar sus hallazgos, los autores presentan una hipótesis con la que pretenden aclarar, al menos en parte, la variedad de resultados en cuanto a presentación clínica y comportamiento de los COCE, a partir del tipo de epitelio del que se han originado. Existen tres tipos de epitelio en la cavidad oral: mucosa masticatoria queratinizada, mucosa de revestimiento no queratinizada y mucosa especializada de la lengua (figura 5).

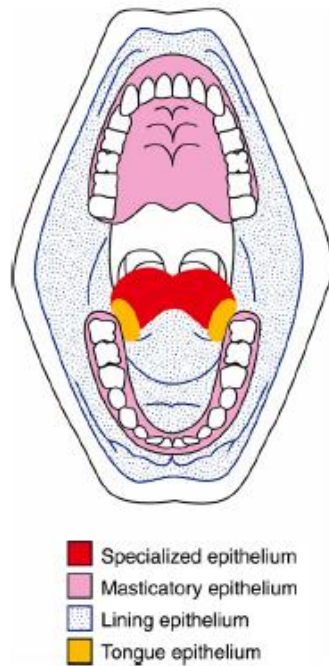


Figura 5. Áreas de la cavidad oral recubiertas por epitelio queratinizado, no queratinizado y especializado. El área amarilla en el borde lateral de la lengua representa el área de transición de epitelio especializado a epitelio de revestimiento, denominado “epitelio de la lengua” (225).

Estos 3 epitelios presentan diferencias en su desarrollo, estructura y función. El tiempo de recambio -transición de una célula desde la capa basal hasta la capa más superficial y descamación- del epitelio queratinizado es de unos 50 días, mientras que la del no-queratinizado es de 25 días. La capa de queratina en la superficie del epitelio queratinizado actúa como una barrera frente a las agresiones externas. El epitelio no-queratinizado carece de las proteínas específicas requeridas para esta función barrera. Ciertamente, existen diferencias a nivel proteico y molecular entre epitelios queratinizados y no-queratinizados (226). Por ejemplo, las citoqueratinas (las proteínas del citoesqueleto que mantienen la integridad de células y tejidos) se expresan de forma distinta en las células epiteliales orales en función de la diferenciación celular.

Esta hipótesis podría aclarar la escasa o nula incidencia del CCE del dorso lingual. Hemos de añadir que la elevada incidencia del CCE del borde lateral de la lengua podría ser debida, además de a esas diferencias de tipo estructural, a una mayor probabilidad de sufrir irritación mecánica (prótesis u obturaciones rotas). En el caso del vientre lingual, el hecho de estar más protegido que otras áreas frente a carcinógenos del tabaco y frente al daño térmico producido por el mismo podría explicar su escasa incidencia, lo cual contrastaría con la hipótesis de Lederman (224).

LOCALIZACIÓN Y EDAD

En todas las localizaciones excepto en la amígdala lingual, la edad media de nuestros pacientes es próxima a la global (61,5 años). En el caso de la amígdala, ésta disminuye hasta los 51,8 años.

En nuestra serie, tanto entre los menores como entre los mayores de 65 años, la localización predominante fue el borde lateral. Lo mismo ocurrió al analizar los tres grupos de edad (15-44, 45-64 y 65 o más años). En este último caso, los 29 pacientes de entre 15 y 44 años con cáncer de borde lateral de lengua constituyen un 43,2%, porcentaje claramente inferior al 80,3% descrito por Manuel et al. (216) en pacientes menores de 45 años con cáncer de borde lateral de lengua móvil (en este caso todos de células escamosas). En su casuística, la mayor parte de las lesiones (63,2%) se ubicaron únicamente en la lengua, mientras que en el 28,9% hubo afectación tanto de la lengua como del suelo de la boca.

LOCALIZACIÓN Y SEXO

En ambos sexos la localización más frecuente fue el borde lateral, constituyendo un 43,5% de los casos entre los varones y un 52,2% entre las mujeres. En la serie de Izarzugaza et al. (214) en la que se incluye la base lingual, la localización más frecuente entre los varones fue la base (42,7%), y entre las mujeres fue el borde lateral (58,7%).

Aunque en nuestra casuística observamos un mayor número de casos entre los varones para todas las localizaciones, la razón de sexo varió entre unos sitios y otros. Por ejemplo, en el borde lateral fue de 1,7:1, resultados similares a los obtenidos por Rautava et al. (191). Sin embargo, en cara ventral fue de 5:1 y en amígdala lingual de 14:1.

LOCALIZACIÓN Y EXTENSIÓN

Según el SEER, en la zona anterior de la lengua hay una mayor probabilidad de que el diagnóstico se realice en un estadio más temprano que en cánceres de la zona basal. Así, frente al 48% de los cánceres de la zona anterior de la lengua que se diagnostican en estadio I, tan solo el 16% de los cánceres de su base se diagnostican en dicho estadio. En contraste, el 19% de los cánceres de la región anterior se diagnostican

en estadio IV, versus el 46% de los de la zona basal que son diagnosticados en estadio IV (10).

Estas observaciones son corroboradas por Gorsky et al. en su serie de Vancouver, donde encuentran que el 78% de los cánceres de lengua móvil se presentan en estadios I y II, frente al 92% de estadios III y IV hallados en la base de la lengua (60). Sin embargo, en la serie de carcinomas de lengua de Rautava et al., todos ellos de borde lateral, en el 18% de los casos se trata de estadios I, el 33% estadios II, el 36% estadios III y el 12,7% estadios IV. Por tanto, la mitad de los casos son estadios I y II, y la otra mitad estadios III y IV (191).

En nuestro caso, en casi todas las localizaciones analizadas, sí se observa un predominio de casos en estadio localizado. Concretamente, la localización con un mayor porcentaje de localizados es la cara ventral (73,3%); curiosamente ninguno de los 30 casos presentó un estadio diseminado. Esto podría tener influencia en la supervivencia, como se analizará posteriormente. También en el borde lateral, que representa el 46,4% del total, la mayor parte (59,5%) van a ser estadios localizados, el 35,1% regionales, y tan solo el 2,7% de diseminados. Además, de los casos ubicados en cara dorsal (que representan un 6,1% del total), el 59,5% son estadios localizados, 35,1% regionales y 2,7% diseminados. Por el contrario, en la amígdala lingual el estadio regional (46,7%) supera al localizado (40%), y encontramos un porcentaje muy elevado de casos en estadio diseminado (13,3%). Estos resultados, si bien son estadísticamente significativos, han de ser interpretados con cautela dado el bajo número de casos (15 casos, 2,5% del total) en esa localización.

TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

En las últimas décadas se ha observado un incremento del desarrollo de más de un cáncer, en una misma persona, a lo largo de su vida. Esto se debe, en parte, al aumento de la supervivencia de los enfermos con las diversas formas de cáncer gracias a las nuevas terapias antineoplásicas, y a la utilización de fármacos quimioterápicos y de radiaciones (frecuentemente son carcinógenos en sí mismos) que favorecen el desarrollo de segundas neoplasias (227). Sin embargo, en nuestros resultados no encontramos relación estadísticamente significativa entre los tratamientos aplicados y la aparición de tumores primarios múltiples.

Los pacientes con cáncer de la cavidad oral y faringe se han descrito como especialmente susceptibles a desarrollar nuevos cánceres. Esta tendencia puede reflejar una continuada exposición a carcinógenos, cancerización de campo o una predisposición genética (228). Una mejoría en el control loco-regional implica un aumento en el número de pacientes que presentan un segundo tumor primario en el tracto aerodigestivo (229).

La aparición de múltiples tumores primarios es frecuente en la mucosa de cabeza y cuello; va a determinar de forma significativa el pronóstico y va a suponer un mayor reto a la hora de establecer el tratamiento. La ocurrencia de segundos tumores primarios va a depender del consumo de tabaco y alcohol, y de la susceptibilidad del huésped. Además de la aparición de segundos tumores en otras áreas del tracto aerodigestivo superior, los segundos primarios son frecuentes en pulmón e hígado, ambos de pronóstico muy pobre (230).

La definición del término tumor primario múltiple se ajusta a la presencia de más de un tumor maligno en un mismo individuo. Las características que constituyen este hecho están definidas en base a ciertos criterios que han sido descritos por diversas organizaciones y no siempre son iguales, estando en permanente evolución y cambio. Entre los criterios más empleados están los defendidos por la IARC para el ámbito europeo y los que apunta el programa SEER del National Cancer Institute de los EEUU (153). El programa SEER, a diferencia de la IARC, tiene en cuenta el momento del diagnóstico. Además, contabiliza como localización individual cada segmento de un órgano, mientras que las reglas de la IARC considerarían el órgano como una única localización (231).

La mayoría de los trabajos manejan la definición de tumor primario múltiple de Warren y Gates (232), cuyas líneas principales se incluyen en la definición que maneja el SIDC, procedente de las recomendaciones de la IARC (156).

El 4,8% de nuestros pacientes presentan tumores primarios múltiples. Sin embargo, el SIDC no registra el lugar de aparición de los segundos tumores primarios. Ligeramente mayor (6,6%) es el porcentaje de segundos primarios que aparecen en la cavidad oral en la serie de 226 pacientes con CCE de lengua anterior y posterior de Haddadin et al. (188). Herranz González-Botas et al. describen hasta 9,1% de tumores

primarios múltiples en su serie de CCE de lengua móvil y suelo de boca, apareciendo dos segundos primarios en pulmón, uno en hígado y diez en la región de cabeza y cuello (187).

Franceschi et al. refieren hasta un 24% de pacientes que desarrollan un segundo primario entre sus casos de CCE de lengua móvil (233), y Takagi et al. hasta un 22,9% a partir de 83 autopsias de lengua móvil (78).

En nuestra casuística no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de edad con respecto a la aparición de TPM. Encontramos dos casos de TPM entre los pacientes menores de 45 años; se trata de un paciente de 41 años y otro de 43 años. Los 27 TPM restantes aparecen en mayores de 45 años.

De los 87 pacientes con CCE de lengua móvil de la serie referida por Siegelmann-Danieli et al., solo se observan tumores primarios múltiples entre los mayores de 45 años. Incluían una mujer con cáncer de mama, otra mujer con cáncer de colon, y 14 pacientes con 1 ó más cánceres relacionados con el tabaco (12 de cabeza y cuello, 5 de pulmón, 2 de vejiga). En un paciente con múltiples cánceres de cabeza y cuello se diagnosticó además cáncer de próstata. Únicamente una paciente, una mujer de 74 años con historia de liquen plano, presentó múltiples tumores de cabeza y cuello no relacionados a consumo de tabaco o alcohol. Las diferencias entre pacientes jóvenes y mayores en cuanto a la aparición de tumores múltiples relacionados con el tabaco fueron estadísticamente significativas (215).

Myers et al. tan solo encontraron un paciente con un segundo tumor primario del tracto aerodigestivo en su serie de 64 pacientes con cáncer de la lengua móvil menores de 40 años. Se trataba de un CCE broncogénico que se desarrolló en un paciente de 39 años tras el tratamiento de su lesión lingual, el cual murió del segundo tumor en pocos meses (196).

Tampoco encontramos que el sexo, la localización tumoral y el retraso en el comienzo del tratamiento presenten una relación estadísticamente significativa con la aparición de los segundos primarios. En relación con la histología, observamos en nuestra serie que hasta un 25,8% de las “otras histologías” presentan tumores primarios múltiples, significativamente más frecuentes que los CCE, con tan solo un 3,6%.

Igualmente comprobamos que la extensión tumoral influye significativamente en la aparición de segundos primarios, pues el 58% de éstos son localizados, versus el 34,5% de regionales y ningún diseminado.

CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO

La cirugía es la primera opción en el tratamiento del cáncer de lengua. En nuestra serie representó el 48,7% del total de tratamientos (nuestro registro no nos aporta datos del tipo de vaciamiento cervical), seguida de la combinación de cirugía con radioterapia (20%). Las siguientes opciones en orden decreciente fueron: radioterapia (8,5%), quimioterapia + radioterapia (4,4%), cirugía + quimioterapia + radioterapia (3,6%), paliativos (3,6%) y quimioterapia (2,3%).

El tratamiento de primera elección en nuestra serie fue en el 77,9% de los casos la cirugía y en el 10,5% la radioterapia. Cuando se precisó un segundo tratamiento (37,4% de los casos), el tratamiento mayoritario fue la radioterapia (27,5%).

En la literatura se encuentran distribuciones similares a la nuestra, como es el caso de la serie de Haddadin et al., en la que se incluyen tumores linguales tanto de la zona anterior como posterior. En esta serie, realizan escisión quirúrgica del tumor primario en la medida de lo posible. Los pacientes que presentaban cuellos clínicamente positivos recibieron una disección terapéutica de cuello, y aquellos con cuellos clínicamente negativos permanecieron bajo observación a no ser que el cuello fuese diseccionado por otros motivos tales como mejor acceso al tumor primario, requerimientos reconstructivos o casos con un elevado riesgo de desarrollar metástasis. Se aplicó radioterapia postoperatoria dependiendo del tamaño del tumor, la profundidad de infiltración y proximidad del margen de resección. Todo paciente en el que se encontró positividad para ganglios cervicales fue derivado a radioterapia postoperatoria, y ninguno fue tratado con quimioterapia. Así, de los 226 pacientes, 50% recibieron cirugía, 33,5% cirugía y radioterapia, 11% radioterapia y 3% radioterapia y cirugía (188).

Para Rao et al., la cirugía también fue la opción terapéutica de elección en la mitad de los casos, seguida por la combinación de cirugía con radioterapia (22,4%), radioterapia (18,8%), y otros tratamientos (quimioterapia con cirugía, radioterapia o ambos), que representaron un 8,4% (190).

En la serie de Herranz González-Botas et al. (187), todos los pacientes (n=142) con CCE de lengua móvil y suelo de boca fueron tratados con cirugía para la exéresis de la lesión primaria. En un porcentaje muy elevado (93,6%) se realizó vaciamiento cervical, bien funcional o bien radical. Se empleó radioterapia postoperatoria en el 37,3% de los pacientes.

Sin embargo, otros autores (60, 234), consideran la radioterapia como el tratamiento de elección para el manejo de la lesión primaria de la lengua móvil. Gorsky et al. aplican la radioterapia en el 44,7% de sus 322 pacientes con CCE de lengua en Vancouver, seguida por la combinación de radioterapia con cirugía (36%). Tan solo un 5% van a recibir cirugía, mientras que el 3,7% serán tratados mediante cirugía con radioterapia (60).

El tratamiento mediante quimioterapia sigue estando en fase experimental. Diversos estudios multicéntricos estudian el empleo de la quimioterapia para el tratamiento del carcinoma de la parte oral de la lengua (235).

En nuestro caso, no encontramos diferencias entre menores y mayores de 65 años. En ambos grupos etarios el tratamiento de elección es la cirugía, seguida de cirugía con radioterapia. Al distribuir los casos en los 3 grupos de edad (0-44 años, 45-64, ≥ 65 años) observamos que incluso en el grupo de los más jóvenes sigue siendo la cirugía la primera opción, seguida también en este caso de cirugía con radioterapia.

La mayor parte de los estudios en los que se analiza el tipo de tratamiento en función de la edad, haciendo hincapié en los pacientes jóvenes, emplean la cirugía como primera opción terapéutica (210, 217).

Manuel et al. combinan la cirugía y la radioterapia variando el orden de ambos tratamientos. De sus 76 pacientes menores de 45 años con CCE de lengua móvil tratados entre 1990 y 1994 en Kerala (India), 36 fueron tratados en un primer momento con radioterapia, y los 40 restantes recibieron inicialmente cirugía. Los 36 pacientes

tratados en principio con radioterapia, completaron el tratamiento con cirugía, en 23 casos (63,88%) para eliminar el tumor residual resistente a la radioterapia y en 13 (36,12%) por fracaso loco-regional. Por otro lado, de los 40 pacientes tratados en primer lugar con cirugía, 24 recibieron radioterapia postoperatoria (216).

Iype et al. aplican en idénticas proporciones la cirugía y la radioterapia entre sus 136 pacientes menores de 35 años con cáncer de lengua móvil en India. Destacar que hasta en un 20,5% de los casos se utilizó quimioterapia (200).

En la serie de pacientes menores de 30 años con cáncer lingual de Venables y Craft, el tratamiento principal fue la radioterapia, que se aplicó mediante la inserción de agujas de radio en el tumor; en este estudio (13 pacientes) consiguen un control de la lesión primaria en el 66% de los casos (208). Esto contrasta con la serie de Amsterdam y Strawitz, cuyos pacientes menores de 35 años básicamente se tratan mediante cirugía, y entre los que se consigue un control de la lesión primaria en el 71% (5 de 7 pacientes) de los casos de cáncer lingual. Teniendo en cuenta los datos de ambos estudios en los que se obtiene un peor control de la lesión primaria que en pacientes mayores, sugieren los autores que esto podría indicar un comportamiento biológico más agresivo y una más temprana diseminación a ganglios linfáticos en los pacientes jóvenes. De esta forma, indican que el tratamiento de la lesión primaria de lengua parece igualmente efectivo mediante radioterapia que mediante cirugía en pacientes jóvenes, en contraste con los mayores, en los que la resección quirúrgica se describe como una modalidad terapéutica superior para el control local en numerosos estudios (209).

En nuestra serie, el tratamiento de elección fue la cirugía para ambos sexos, seguido por la combinación de cirugía + radioterapia. Entre los varones la opción quirúrgica se aplicó en el 43% de los casos, lo cual contrasta con el 61% de mujeres que recibieron dicho tratamiento, lo cual podría ser explicado por la mayor proporción de tumores en estadios localizados entre las mujeres. En el caso de la combinación de cirugía con radioterapia se aplicó en el 22% de hombres y 15,7% de mujeres.

En la serie de Ildstad et al., al combinar todas las localizaciones de CCE de cabeza y cuello (de las cuales 122 fueron de lengua móvil), el 35% de las mujeres fueron tratadas únicamente con cirugía, frente a solo el 23% de los hombres. En el 57% de los hombres y el 48% de las mujeres se aplicó radioterapia, y en un 19% de hombres

y 15% de mujeres se combinaron ambos tratamientos. Sin embargo, al comparar por estadios, la opción terapéutica fue idéntica para ambos sexos excepto en los estadios I, en los que las mujeres fueron tratadas solo con cirugía más frecuentemente que los hombres (69% frente a 48%) (222).

La histología influye de forma significativa en el tipo de tratamiento aplicado, pues a pesar de que para ambos grupos histológicos los tratamientos de elección fueron en primer lugar la cirugía y en segundo la combinación de cirugía con radioterapia, en el caso de las “otras histologías” aumenta la proporción de quimioterapia, paliativos y quimioterapia con radioterapia.

En nuestros resultados, y coincidiendo con otros autores (60, 222, 236), observamos cómo el tipo de tratamiento aplicado depende significativamente de la extensión tumoral. De este modo, los tumores en estadio localizado se trataron principalmente mediante cirugía, mientras que en los regionales se opta por la combinación de cirugía más radioterapia.

Dado que la radioterapia se considera un procedimiento terapéutico mínimamente invasivo, tiene la ventaja de preservar la forma y funciones de la lengua. La braquiterapia, históricamente se llevaba a cabo con Ra-226, que implicaba exposición de los tejidos adyacentes. Para minimizar la radiación no deseada a los tejidos normales, se empezó a utilizar otra técnica con Ir-192. Esta braquiterapia de baja dosis se ha utilizado de forma generalizada y se convirtió en el patrón oro en braquiterapia. Diversos autores aportan resultados favorables en el tratamiento del cáncer temprano (T1-2N0M0) de lengua utilizando braquiterapia a baja dosis (103, 237-241).

La localización tumoral influyó en nuestra serie en la actitud terapéutica. La amígdala lingual fue la única localización en la que predominó la combinación de quimioterapia con radioterapia, en detrimento de la cirugía.

A la hora de estudiar el papel de la demora terapéutica sobre las distintas variables, únicamente observamos significación estadística al comparar las distintas localizaciones tumorales, siendo los tumores ubicados en cara dorsal, borde lateral y cara ventral los que experimentan el mayor retraso.

MORTALIDAD

La mortalidad encontrada en nuestra población a lo largo del periodo de estudio debida a la progresión del tumor lingual ha sido del 39%. En nuestro caso, más que de mortalidad deberíamos hablar de letalidad, ya que la tasa obtenida es el resultado de dividir el número de muertes por el cáncer de lengua entre el número de casos diagnosticados por dicha enfermedad en ese periodo y área.

En la serie de 226 pacientes con CCE lengua tratados en Glasgow entre 1980 y 1996 de Haddadin et al., la tasa de letalidad fue del 47,7%. En este caso se incluían tanto los dos tercios anteriores como el tercio posterior de la lengua (188).

A lo largo de los 18 años de seguimiento de nuestros pacientes, comprobamos que las muertes debidas a la progresión tumoral están en continuo descenso.

La edad media de la muerte por progresión tumoral, en nuestro caso, fue de 61,8 años, ligeramente menor a la encontrada en la serie SEER 2002-2006, de 67 años (14), lo cual nos llama la atención ya que la serie SEER incluye la base de la lengua.

En el estudio de 138 casos y controles de CCE de lengua móvil de Garavello et al., el porcentaje de muertes relacionadas con el tumor entre los pacientes de 40 años o menores fue del 50%, y entre los mayores del 34% (217). En nuestro caso, entre los menores de 44 años fue del 35,8%, entre los de 54 a 64 del 39% y en los de 65 años o más del 39,9%.

Podemos apreciar la tasa de letalidad por grupos etarios en decenios de nuestra casuística en el Gráfico 63, donde comprobamos que del total de pacientes que padecen del cáncer lingual con edades comprendidas entre los 15 y 24 años, fallece un 25% a causa de la progresión tumoral (1 de 4 pacientes). Por el contrario, es el grupo de pacientes con edades entre los 25 y 34 años el que presenta la más baja tasa de letalidad, tan solo un 6%. A partir de los 35 años asciende bruscamente para alcanzar la tasa más elevada entre todos los grupos de edad, 46,8% entre los pacientes de 35 a 44 años. Esto significa que a esa edad, prácticamente la mitad de los pacientes diagnosticados de cáncer de lengua van a fallecer. A partir de entonces, aunque disminuye ligeramente, se mantiene a niveles elevados en los grupos de edad más avanzada.

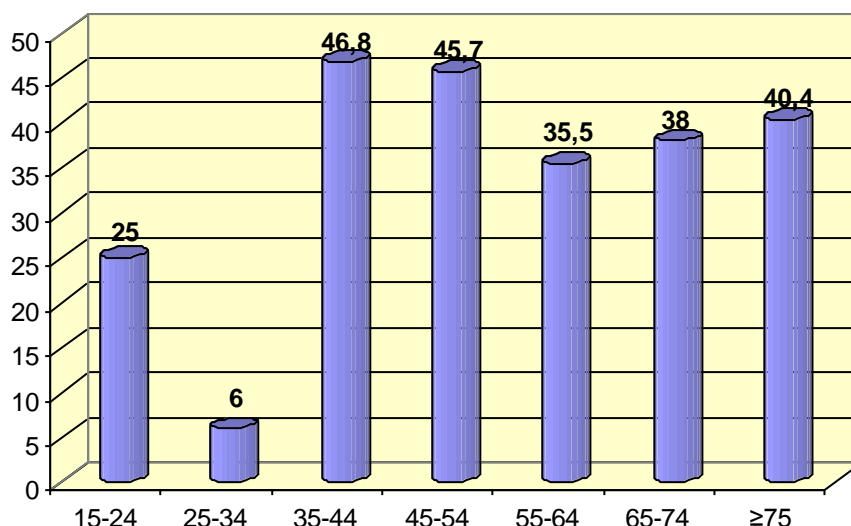


Gráfico 63. Tasa de letalidad del cáncer de lengua en los distintos grupos etarios (en decenios) de nuestra población, 1990-2008, en porcentajes.

Llama la atención que también es el grupo de edad de 35 a 44 años el que, según datos del Instituto Nacional de Estadística (18), presentó en 2008 la mayor tasa de mortalidad específica por cáncer de lengua (Gráfico 64).

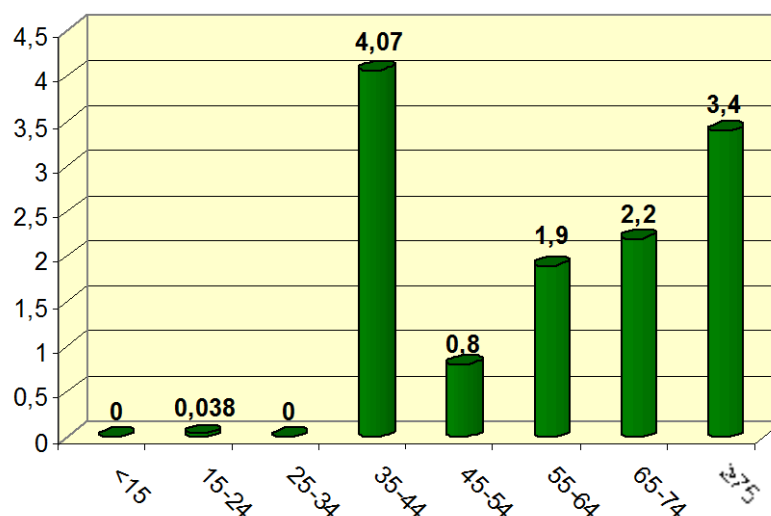


Gráfico 64. Tasa de mortalidad específica por cada 100.000 habitantes en 2008 en España para el cáncer de lengua. Instituto Nacional de Estadística.

Siguiendo con el programa SEER, la mayor proporción de exitus a causa del tumor la vamos a encontrar en aquellos pacientes de 75 años o mayores, representando un 31% del total de fallecidos. El menor porcentaje se corresponde con el grupo de 15 a 34 años. De hecho, a medida que aumenta la edad, aumenta de forma prácticamente

constante la proporción de muertes (14). Algo parecido ocurre en nuestra serie, es decir, aumenta la proporción de muertes con la edad; sin embargo, tras alcanzar el pico máximo a los 55-64 años, comienza a disminuir para representar un 21,4% de las muertes entre los mayores de 75 años (Gráfico 65).

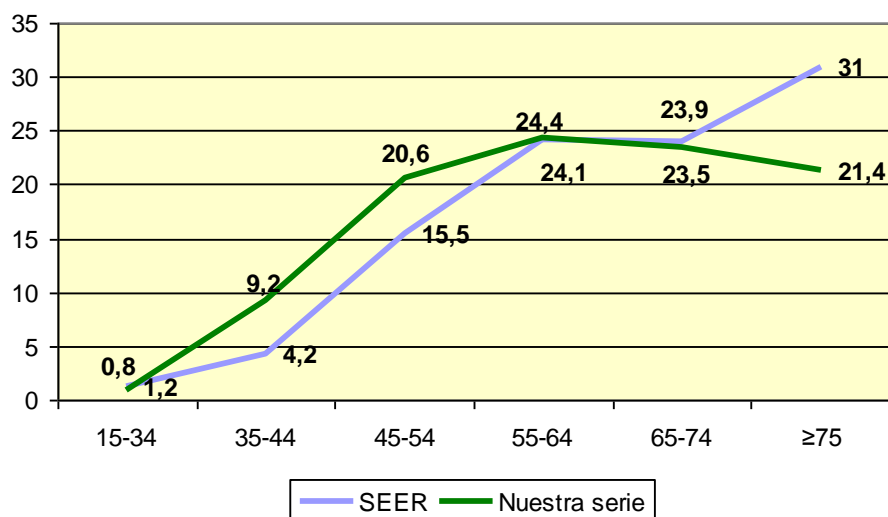


Gráfico 65. Distribución en porcentajes de las muertes por progresión tumoral según SEER 2002-2006 y nuestra serie 1990-2008.

En nuestra serie, la tasa de letalidad entre los hombres alcanzó el 43,1%, y entre las mujeres el 30,5%.

Según el Instituto Nacional de Estadística, en el año 2008 la mortalidad por el cáncer lingual fue de 374 fallecidos, lo que supuso una tasa de mortalidad específica de 0,83/100.000 habitantes. Desglosando por sexos fue de 1,2/100.000 hombres, y de 0,46/100.000 mujeres (18).

Con respecto a la localización, el 33,9% de nuestros pacientes con neoplasia del borde lateral murió a causa de la progresión tumoral. Datos similares encuentran Rautava et al., pues el 39% de los pacientes cuyo COCE se originó en el “epitelio de la lengua” (que se correspondía con el borde lateral de la lengua), murieron a causa de la progresión de su enfermedad. Este porcentaje contrasta con los encontrados en los COCE del resto de la cavidad oral, derivados de epitelios queratinizados y no queratinizados, en los que las muertes por progresión tumoral constituyeron un 58% y 43%, respectivamente (191).

SUPERVIVENCIA

La supervivencia de un paciente con cáncer se estima como la probabilidad acumulada de estar vivo un tiempo determinado desde el diagnóstico, y tiene en cuenta la mortalidad debida al tumor y a todas las demás causas (242).

Generalmente las tasas de supervivencia se presentan en un periodo determinado de tiempo que suele ser a los 5 años (también es frecuente a los 3 y a los 10 años).

Se consideran censurados todos los pacientes vivos con cáncer cuando se realiza el análisis, aquéllos en los que no se ha completado el seguimiento a tiempo completo y los fallecidos por causa diferente al tumor primario (168).

La supervivencia causa-específica es aquella que considera exclusivamente la mortalidad debida a la progresión del tumor (176).

Esta supervivencia causa-específica se consigue por el cruce de los datos registrados con las causas de mortalidad. Sin embargo, en algunos países este cruce de datos no es posible, bien por problemas de confidencialidad, bien por la cantidad de recursos que se precisan o porque la calidad de la información sobre la causa de la muerte no es la deseable (242).

Así pues se ha desarrollado el concepto de supervivencia relativa, que es la razón entre la supervivencia observada en un grupo de pacientes con cáncer y la esperada en la población general (172) de la misma edad, sexo y lugar de residencia. Tiene como objetivo evitar el sesgo que se produciría al incluir en el análisis el efecto en la supervivencia de la muerte del paciente debida a causas que no son el tumor primario. Además permiten comparar las supervivencias de distintos grupos etarios de la misma manera que lo hace el SEER.

De este modo, a la hora de realizar comparaciones internacionales, en lugar de utilizar la supervivencia causa-específica se usa la supervivencia relativa. La supervivencia relativa se estima a partir de tablas de vida específicas por sexo, edad y año de cada población correspondiente a cada registro de tumores. Si la supervivencia relativa supera el 100%, indica que la supervivencia del grupo de pacientes con cáncer es mayor que la esperada en el grupo seleccionado de la población general. Esto puede

ocurrir si falta información en el registro acerca de la muerte, o casualmente en poblaciones de pequeño tamaño. También puede darse el caso de que los pacientes se curen y posteriormente lleven un estilo de vida más saludable o estén mejor tratados para co-morbilidades que la población de referencia (180).

En algunas ocasiones, el concepto de supervivencia relativa se ha hecho paralelo al de supervivencia causa-específica (teniendo en cuenta únicamente la muerte debida al cáncer). Así se diferencia de aquella supervivencia total, calculada en base a la muerte del paciente sin especificar su causa.

Las diferencias en la supervivencia de los pacientes con CCE de cabeza y cuello siguen una regla general: cuanto más inferior y posterior, peor pronóstico. De este modo, iríamos desde lo más anterior y superior (labios, cavidad oral, nasofaringe, orofaringe) hasta la hipofaringe (243).

Así, según datos del SEER, dentro de los tumores de cabeza y cuello, aquellos ubicados en el labio y en glándulas salivales son los que presentan una mayor supervivencia relativa (94% y 74% a los 5 años, respectivamente). Por el contrario, en el caso de los cánceres de la hipofaringe la supervivencia se reduce hasta el 30%. Los tumores que afectan a la lengua se encuentran en un grupo intermedio, junto con los de suelo de boca, encía, orofaringe y amígdala, nasofaringe, nariz, cavidad nasal y oído medio, cuyas supervivencias relativas oscilan entre el 50 y 60% a los 5 años (10) Gráfico 66.

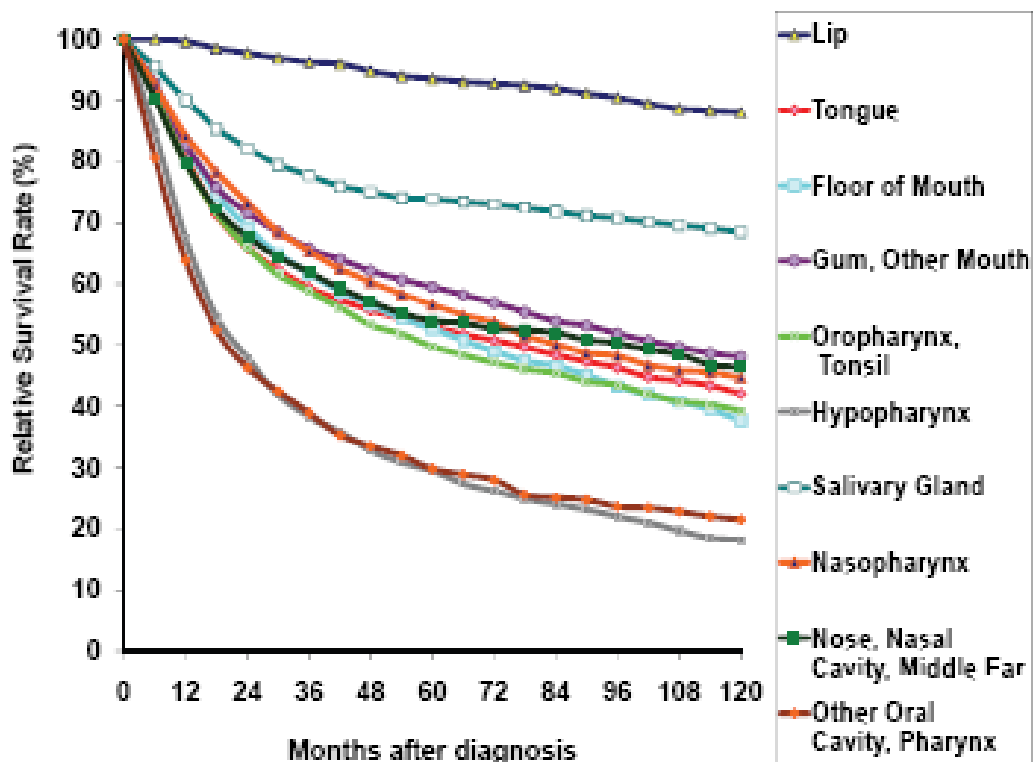


Gráfico 66. Cáncer de cabeza y cuello: supervivencia relativa (%) por localización, mayores de 20 años en 12 áreas del SEER 1988-2001 (10).

Yeole et al., tras efectuar un análisis multivariante, refieren un 20% menos de riesgo de morir entre los pacientes con cáncer de boca, nasofaringe y laringe en comparación con los pacientes con cánceres ubicados en lengua anterior (211).

En nuestra población, un paciente diagnosticado de cáncer de lengua tiene un 57% de probabilidad de seguir con vida a los 5 años, y un 38% a los 10 años. La supervivencia media fue de 93,36 meses, es decir, cerca de 8 años. Mayor fue la media registrada en Finlandia, de 145 meses (12 años), obtenida a partir de 105 casos seguidos entre 1974 y 1994 de CCE de lengua móvil (55).

El SEER presenta una supervivencia media para el cáncer de lengua claramente inferior a la nuestra, de 47,6 meses (4 años), para el periodo 1988-2001, siendo la supervivencia relativa a los 5 años del 53,1% y a los 10 del 42,1% (10). Sin embargo, datos posteriores correspondientes al periodo 1999-2005 son más favorables, con una supervivencia a los 5 años del 59,5% (157).

EUROCare-4 ofrece una supervivencia relativa a los 5 años del cáncer de lengua en europeos del 45,4% (244). Al calcular las supervivencias en las cinco regiones europeas que se definieron con el objetivo de calcular el peso de cada una de ellas dentro del total de la población europea, se vio que todas ellas, salvo la del este europeo, se encontraban cerca de la media. Así, en Reino Unido e Irlanda fue del 46,3%, en el norte de Europa del 47,8%, Europa central 46,3% y sur de Europa 43,6%. En los países del este de Europa estuvo muy por debajo con tan solo un 17,7% (183). En España durante el mismo periodo (1995-1999) la supervivencia relativa se mantuvo cerca de la media europea con un 45,83% (245).

Herranz González-Botas et al. refieren en su serie de 142 pacientes con CCE seguidos durante 18 años (1980-1998) del hospital de La Coruña la misma supervivencia a los 5 años que nosotros, si bien es cierto que además de los casos de lengua móvil, incluye un 46,5% de casos de suelo de boca (187).

Por otro lado, en una serie de 77 pacientes con CCE de lengua móvil tratados en un hospital de Arabia Saudí entre 1980-1989 la supervivencia global actuarial a los 5 años fue del 65%, y a los 10 años del 53% (185).

Para Levy et al., la supervivencia sería la más favorable con un 68,3% a los 5 años en su serie de 75 pacientes con cáncer de lengua móvil en Israel (246).

Para Gorsky et al., la supervivencia en pacientes con cáncer de lengua móvil descende hasta el 43% a los cinco años (60).

Sin embargo, Rao et al. refieren la supervivencia más pobre para el cáncer de lengua móvil. En su serie de 522 pacientes de India la supervivencia relativa a los 5 años descende hasta un 35,8% (190). También en India, Yeole et al. determinan la supervivencia relativa en una serie de 543 pacientes con cáncer de lengua anterior, ascendiendo en su caso hasta el 42,7% (211).

En India, al comparar los CCE de lengua móvil con los de mucosa yugal, encuentran que en el grupo de los cánceres linguales se presentaban tumores más pequeños y en estadios más tempranos. A pesar de estos hallazgos, la supervivencia global fue peor en el lingual (40%) que en el yugal (59%). Al realizar el análisis univariante para ver la relación de las distintas variables con la supervivencia, en el

cáncer de lengua, y a diferencia del cáncer de la mucosa yugal, ninguno de los factores estudiados (sexo, edad, histología, tratamiento) mostró una asociación significativa con la supervivencia global (247).

Es preciso tener presente que nuestros datos son hospitalarios, lo que implica, por un lado, que los casos que se resuelven con éxito de forma ambulatoria en Atención Primaria y/o Especializada no están registrados, y por otro lado, que parte de los que llegan al Hospital, ya presentan un fracaso terapéutico previo. Por este motivo, es necesario tener presente que la supervivencia poblacional es diferente de la hospitalaria (176).

SUPERVIVENCIA Y EDAD

Existe poco consenso en la literatura con respecto al pronóstico de los pacientes jóvenes diagnosticados con CCE de lengua en comparación con los mayores. Elemento desfavorable para unos (202, 208, 209), factor positivo para otros (60, 197, 198, 201, 203, 248), es indiferente para la mayoría (17, 185, 188, 196, 207, 215, 249-251), que consideran el porcentaje de curación como estrechamente dependiente del estadio tumoral inicial. Varios autores defienden la relación entre la edad y el pronóstico, concluyendo que el diagnóstico a una edad más temprana está asociado a una menor tasa de supervivencia (218, 252). Sin embargo, conviene destacar que la mayoría de estos resultados se basan en muestras muy pequeñas. Por ejemplo, Sarkaria y Harari (252), aunque revisaron 152 casos publicados en la literatura, tan solo aportan seis casos de cáncer de lengua. Por el contrario, McGregor et al. (203) llegaron a la conclusión opuesta al comparar 27 pacientes de entre 15-39 años con cáncer oral y de lengua con pacientes mayores. El pequeño tamaño de las series presentadas hace necesario que toda interpretación estadística esté sujeta a cautela y explica claramente estas diferencias.

En nuestra población, la supervivencia fue mayor entre los pacientes menores de 65 años que entre los de 65 años o más. No obstante, las diferencias entre ambos grupos de edad no fueron estadísticamente significativas. La supervivencia media fue de 96,2 meses para los menores de 65 años, y de 86,55 meses para los de 65 años o más. La supervivencia acumulada a los 5 años entre los primeros fue del 58%, y del 56% entre los segundos.

Del mismo modo, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas al estratificar en los tres grupos de edad.

Sin embargo, al realizar el análisis multivariante, tener 65 años o más se comporta como factor pronóstico negativo frente a los menores de esa edad.

Coinciden con nosotros Vered et al., pues tampoco encuentran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre sus dos grupos de edad, en su caso, mayores y menores de 60 años (212).

Para aclarar algunas de las inconsistencias entre los estudios, Llewellyn et al. (253) reflexionan acerca de la posibilidad de que además del pequeño tamaño de las muestras, pudieran haber influido las diferencias entre los tratamientos, y destaca que se debería tener en cuenta el estadio del tumor y su localización, tipo de tratamiento y un examen exhaustivo de los factores de riesgo a la hora de considerar verdaderas tasas de supervivencia en función de la edad en pacientes con cáncer oral.

Se ha sugerido que los pacientes que no presentan los típicos factores de riesgo para desarrollar CCE de la cavidad oral pueden tener un peor pronóstico en comparación con los pacientes que sí los presentan, como una historia de excesivo consumo de tabaco y alcohol. Estudios como los de Kuriakose et al. (205), en India, y Sarkaria y Harari (252), en EEUU, encuentran un bajo consumo de tabaco o de nuez de betel entre los pacientes jóvenes con cáncer de la lengua, en comparación con los pacientes mayores. Kuriakose et al. (205) observaron que las lesiones entre los jóvenes eran principalmente invasivas, en comparación con las de tipo exofítico encontradas en los mayores. Esto sugiere, en opinión de los autores, que el comportamiento biológico del CCE oral en el paciente joven podría ser distinto que entre los mayores. Los pacientes jóvenes, además, presentaron peores tasas de supervivencia en comparación con los mayores de 60 años, a pesar de que en la serie de Sarkaria y Harari el 64% de los jóvenes mostraron inicialmente estadios I y II, contradiciendo la habitual suposición de que los jóvenes tienen peor pronóstico debido a la avanzada enfermedad inicial. Por otro lado, Byers, en su serie de 11 pacientes menores de 30 años con CCE de lengua móvil encuentra que en un porcentaje elevado de los pacientes hay metástasis a distancia, a pesar del pequeño tamaño de las lesiones primarias (202).

En un estudio referente al periodo 1973-1997, en el que se incluía tanto la lengua como su base, la enfermedad en jóvenes americanos se presentó típicamente en estadios tempranos y se asoció con una mayor tasa de supervivencia a los 5 años que en pacientes mayores. Aproximadamente el 56% de los adultos jóvenes presentó una enfermedad localizada, en comparación con 37% y 43% de enfermedad localizada en aquellos con edades comprendidas entre los 40 y 64 años y los mayores de 65 años, respectivamente. El incremento absoluto en la supervivencia a los 5 años para el cáncer de lengua osciló entre el 11,7% (<40 años) al 6,6% (40 a 64 años) entre 1973 y 1984, y 1985 y 1997, observándose la mejoría más significativa en los americanos jóvenes con enfermedad regional y metastásica (27% y 21%, respectivamente) (197).

Asimismo, Vargas et al. (254), agrupan los dos grupos que comparan por estadios (17 mujeres menores de 40 años versus 17 pacientes de ambos sexos mayores de esta edad, todos ellos con CCE de lengua anterior). Comprueban que no existen diferencias entre ellos en cuanto a la supervivencia a los 14 años (65% en los jóvenes frente a 76% en los mayores). Sí que encontraron, sin embargo, diferencias al analizar las recurrencias, ya que las mujeres jóvenes presentaban tasas significativamente más elevadas de recidivas, y además el intervalo de aparición de éstas fue significativamente más corto que en los pacientes mayores. Así, a pesar de que las mujeres jóvenes pueden tener similares tasas de supervivencia que los pacientes mayores, están viviendo con una enfermedad incurable. Estos hallazgos confirman la observación que hacen los cirujanos de cabeza y cuello al ser incapaces de controlar la diseminación local de la enfermedad en pacientes jóvenes, a pesar de haber realizado tratamientos agresivos.

Igualmente, Garavello et al. detectan una mayor frecuencia de recurrencias entre los pacientes jóvenes (40 años o menores) versus entre los mayores (74% jóvenes, 51% mayores). En su estudio de casos-contróles, la supervivencia fue mayor entre los mayores de 40 que entre los menores. Tras controlar el sexo y el estadio, (ambos grupos fueron similares en lo que a grado histológico y tratamiento se refiere), concluyen que la edad es un predictor independiente de peor supervivencia, aunque no realizan análisis multivariante. La observación en este estudio de que el mayor número de recurrencias entre los jóvenes se atribuye a un exceso de recidivas locales más que regionales, les hace pensar que el cáncer de lengua entre los jóvenes podría tener un comportamiento biológico distinto (217).

Coincidiendo con los últimos autores, Sarkaria y Harari describen un pobre control de las recidivas locales entre los pacientes jóvenes (252). Por otro lado, tanto Friedlander et al. (249) como Vered et al. (212) describen mayores tasas de recidiva loco-regional entre los jóvenes. Sin embargo, en la serie de Vered et al. (212) las diferencias al analizar la supervivencia entre ambos grupos de edad no fueron estadísticamente significativas.

SUPERVIVENCIA Y SEXO

En toda la literatura la supervivencia por cáncer de lengua es mayor entre las mujeres con respecto a los hombres (14, 17, 211, 222, 230, 255).

En los últimos años, se ha observado una evolución en las cifras de supervivencia en Europa en ambos sexos. El programa EURO CARE-2 detectó un 37% de probabilidades de seguir con vida a los 5 años entre los hombres y un 50% entre las mujeres, en los casos seguidos durante el periodo 1985-1989 (230). Al cabo de unos años estos datos mejoran sustancialmente, tal y como se aprecia en EURO CARE-4. Así, entre aquellos pacientes seguidos durante el periodo 1995-1999, la supervivencia es del 41,61% para los hombres y del 54,4% para las mujeres. EURO CARE-4 también nos presenta los datos correspondientes a España, siendo en este caso de 42,05% para los varones, y de 59,27% en el caso de las mujeres (256).

El SEER, a la hora de evaluar los datos de supervivencia en función del sexo, lo hace estratificando según la etnia: entre los hombres blancos fue del 62%, entre mujeres blancas del 62,2%, muy superior en ambos casos si comparamos con las correspondientes a los negros, siempre dentro del periodo 2002-2006: 32,4% para hombres negros y 34,4% para mujeres negras (14).

Ildstad et al. proporcionan la supervivencia por sexos de sus 176 pacientes con CCE de lengua (tanto móvil como base) procedentes del Hospital General de Massachussets seguidos durante el periodo 1962-1976, siendo una vez más superior entre las mujeres que entre los varones: 32% versus 25% a los 5 años, respectivamente. Sin embargo, conviene destacar que cuando las comparaciones entre las supervivencias se hicieron estadio por estadio, no hubo diferencias entre ambos sexos, dado que prácticamente 2/3 de las mujeres presentaban estadios I ó II en comparación con tan solo el 50% de los hombres. Estas diferencias tienen una gran influencia sobre el

cálculo de la supervivencia si se comparan las globales en lugar de hacerlo por estadios. Otros autores no han tenido en cuenta la influencia del estadio, llevando a la conclusión de que este tipo de tumores se comporta de distinta forma en ambos sexos (222).

Igualmente, en el caso del estudio finlandés de Alho et al., en el que el total de la casuística estaba formada por cáncer de lengua móvil, la mayor supervivencia relativa a los 5 años entre las mujeres (52%) frente a los hombres (45%) pudo deberse a la mayor proporción de casos en estadios locales entre las primeras (17).

En nuestra serie la supervivencia media entre las mujeres es de casi 10 años, versus 6 años en el caso de los varones. A los 5 años, la supervivencia acumulada entre los hombres fue del 53% y entre las mujeres del 67%, acusándose más las diferencias entre los sexos a los 10 años: 22% y 47%, respectivamente.

Vered et al. (212) y Gorsky et al. (60) no encontraron una influencia estadísticamente significativa del sexo en la supervivencia.

Discrepamos con ambos autores, pues como se ha descrito al realizar el análisis univariante encontramos que el sexo sí tuvo influencia sobre la supervivencia. Es más, al introducir esta variable en el análisis multivariante, ser mujer se comporta como factor pronóstico positivo.

SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL

En general, observamos en la literatura una disminución de la supervivencia a medida que avanza la extensión tumoral, hecho que es biológicamente plausible (60).

Sin embargo, es preciso tener presente que la evolución de la tecnología diagnóstica ha incrementado la capacidad de detectar la extensión loco-regional de los tumores y metástasis a distancia silentes. La supervivencia en función del estadio, de esta manera, puede aumentar debido a que una parte de los tumores que previamente habrían sido clasificados como localizados ahora se pueden considerar avanzados, aumentando así la supervivencia tanto entre los localizados (porque son aún más localizados) como entre los avanzados (porque de esta forma se incluyen los casos menos avanzados) (18). Por tanto, conviene ser precavidos a la hora de interpretar y comparar los datos recogidos en la literatura.

La American Cancer Society proporciona los datos de supervivencia relativa a los 5 años por cáncer oral en el periodo 1996-2002, siendo del 81,3% entre los tumores de extensión localizada, del 51,7% entre los regionales y del 26,4% en el caso de los diseminados (257).

Igualmente se observa una fuerte correlación entre el estadio al diagnóstico y la supervivencia relativa a los 5 años en los datos proporcionados por el SEER para el cáncer de lengua, siendo mayor la supervivencia cuanto más localizado fuese el estadio. Así, para el periodo 1999-2005, dichas supervivencias fueron del 77,2% para los tumores localizados, del 55,1% para los regionales y del 29,1% para los diseminados (157).

En Finlandia, se cumple el mismo patrón, en este caso refiriéndose a los tumores de lengua móvil. Así, observamos una supervivencia relativa a los 5 años en los casos con extensión local del 62%, frente al 31% de la extensión regional y 5% de la diseminada (17).

En India, los datos son similares para los tumores de la parte anterior de la lengua, pues la supervivencia a los 5 años es del 67% entre los localizados, del 16,1% en el caso de los regionales y del 6,8% entre los diseminados (211).

Observamos en nuestra serie, que a medida que aumenta la extensión tumoral disminuye la supervivencia, siendo estos hallazgos estadísticamente significativos.

Los tumores localizados alcanzan una supervivencia media de 112,67 meses, claramente superior a la de los regionales (67,79 meses) y los diseminados (27,38 meses).

Si bien las diferencias en la supervivencia acumulada se observan ya desde el primer año: 95%, 75% y 45% para localizados, regionales y diseminados, a los 5 años son aún más evidentes (72%, 38% y 21%). A los 10 años únicamente hay supervivientes entre los localizados (40%) y los regionales (19%).

Al realizar el análisis de Cox, efectivamente la extensión tumoral avanzada en el momento del diagnóstico se comporta como factor pronóstico negativo en la supervivencia del cáncer de lengua, pues los tumores regionales y diseminados tienen

1,7 y tres veces, respectivamente, más probabilidades de tener una expectativa de vida menor que los localizados.

En un estudio llevado a cabo en un hospital de Arabia Saudí para determinar los factores pronóstico del cáncer de lengua móvil, los autores señalan que tanto el tabaco mascado y fumado, como los márgenes de resección invadidos, ganglios linfáticos regionales afectados, tumores T4, y la radioterapia como monoterapia se asociaron con una peor supervivencia en el análisis univariante. No obstante, al realizar el análisis multivariante, únicamente los márgenes quirúrgicos afectados y el tabaco fumado se asociaron con una peor supervivencia. Estos resultados han de ser considerados con precaución, ya que los pacientes fumadores y consumidores de tabaco de mascar presentaban estadios más avanzados (185).

SUPERVIVENCIA Y LOCALIZACIÓN

Si tenemos en cuenta los datos del SEER 1988-2001 de todos los estadios en conjunto, los cánceres de la zona anterior de la lengua tienen una mayor tasa de supervivencia relativa que los de la zona basal (57,5% vs 47,5% a los 5 años), pero a pesar de que estos cánceres poseen mejores tasas de supervivencia cuando se diagnostican en estadio I, este patrón no parece repetirse en los casos diagnosticados en estadios II, III y IV. Esto podría sugerir que las diferencias globales de supervivencia entre los cánceres de áreas anteriores y basales de lengua, pueden ser debidas de forma primaria al mayor porcentaje de casos de cáncer de la zona anterior diagnosticados en estadio I (10).

Gorsky et al. también encuentran una mayor supervivencia a los 5 años entre los tumores de la lengua móvil en comparación con los que aparecieron en la base, pero en ambos casos son tasas más pobres que las referidas anteriormente por el SEER (43% vs 27%) (60).

Centrándonos en la parte oral de la lengua, y distinguiendo entre las distintas sublocalizaciones, encontramos la mayor supervivencia en la cara ventral (131,11 meses), siendo las diferencias estadísticamente significativas con respecto a la cara dorsal, sitios contiguos y lengua SAI. La siguiente mayor supervivencia la podemos encontrar en el borde lateral de la lengua (95,16 meses). La menor supervivencia fue para la cara dorsal (52,44 meses).

A la hora de analizar las diferencias en la supervivencia entre las distintas localizaciones, conviene tener en cuenta la extensión tumoral. Así pues, comprobamos que la mayor supervivencia acumulada a los 5 años es para la cara ventral de la lengua (81%), localización en la que vamos a encontrar el mayor porcentaje de casos en estadio localizado. Este hecho podría explicar la supervivencia aumentada en dicha localización. Ocurriría lo mismo con la localización borde lateral, cuya supervivencia a los 5 años fue del 63%. Tabla XLIII.

	SUPERVIVENCIA 5 AÑOS (%)	LOCALIZADO (%)	REGIONAL (%)	DISEMINADO (%)
Cara dorsal (n=37)	50	59,5	35,1	2,7
Borde (n=283)	63	67,1	29,7	2,5
Cara ventral (n=30)	81	73,3	26,7	0
Amígdala (n=15)	56	40	46,7	13,3
Sitios contiguos (n=23)	50	39,1	60,9	0
Lengua SAI (n=222)	49	50	40,1	8,6

Tabla XLIII. Supervivencia acumulada a los 5 años en las distintas localizaciones. Distribución por estadios en las localizaciones tumorales, en porcentajes.

A los 10 años los tumores de la cara dorsal y amígdala no presentan supervivientes.

Rautava et al. ofrecen una supervivencia a 5 años en el borde lateral de la lengua prácticamente idéntica a la encontrada por nosotros, del 61% (191).

Gartner refiere que los COCE de las áreas no-queratinizadas presentan un estadio de la enfermedad menos avanzado y están bien diferenciados histológicamente si se comparan con aquellos originarios de los otros dos tipos de epitelio (queratinizado y especializado). Estos pacientes también presentan una mejor supervivencia en comparación con los tumores originarios del epitelio queratinizado. Coincidimos con los autores en ambas afirmaciones. Las características de los COCE del borde lateral de la lengua, es decir, la zona límite entre epitelio especializado y no-queratinizado, parecen ser intermedias entre los otros dos tipos de COCE. Estos hallazgos avalan el concepto de que el epitelio de revestimiento no-queratinizado podría ser menos

protector y más vulnerable a los carcinógenos de tabaco y alcohol que el epitelio masticatorio queratinizado (226). En consecuencia, la proporción de carcinomas idiopáticos en el área de este último tipo de epitelio es alta, y estos carcinomas han demostrado un comportamiento más agresivo que aquellos con factores de riesgo identificados (258).

Al introducir la localización cara ventral de la lengua frente a las localizaciones restantes en el modelo de Cox, ésta mantiene su peso significativo en la supervivencia comportándose como factor pronóstico positivo para la expectativa de vida.

SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

La aparición de múltiples tumores primarios es frecuente en la mucosa de cabeza y cuello y va a determinar de forma significativa el pronóstico (230).

En nuestra serie, la supervivencia media de los pacientes en los que no se encontraron tumores primarios múltiples superó en 38 meses a la de los pacientes que sí los presentaron (94,69 vs 56,01, respectivamente). Esto se tradujo en una supervivencia acumulada a los 5 años del 58% en los no TPM y del 38% en los sí TPM. Sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Por este motivo, la variable no se introdujo en el modelo de Cox, quedando por tanto fuera de la ecuación.

SUPERVIVENCIA Y ACTITUD TERAPÉUTICA

Los carcinomas de la lengua móvil y el suelo de la boca se caracterizan por su tendencia a la recidiva local, incluso en casos en los cuales el cirujano considera haber obtenido unos márgenes de seguridad suficientes. La afectación del cuello es frecuente, sobre todo en los tumores de la lengua móvil, donde el índice de metástasis puede llegar hasta un 60%. El control local del tumor está relacionado, fundamentalmente con la obtención de márgenes quirúrgicos suficientemente amplios. La presencia de márgenes positivos oscurece tanto el control local como la supervivencia (187).

Durante los últimos años se ha conseguido un mejor control loco-regional del carcinoma de la lengua móvil, además de una mejoría en la supervivencia. Esta mejoría podría ser el resultado de la disección selectiva de cuello en los cuellos N0 (89) junto con el uso de radioterapia coadyuvante en los estadios III y IV, en los márgenes cercanos o afectados, metástasis multinodales y afectación vascular y perineural (233). Por estos motivos es preciso ser cautos a la hora de analizar la supervivencia en función de los tratamientos aplicados, ya que es complicado valorar los resultados procedentes de tratamientos en diferentes periodos de tiempo.

En la literatura, no hay estudio prospectivo alguno que permita afirmar que el empleo de la radioterapia postoperatoria implique una mejor supervivencia (187).

Para Herranz González-Botas et al., en su serie de 142 pacientes con CCE de lengua móvil y suelo de boca, la radioterapia coadyuvante no ofrece ventajas frente a la cirugía como monoterapia, pues las diferencias entre ambos tratamientos no fueron estadísticamente significativas (187).

Myers et al. emplean la radioterapia coadyuvante en pacientes menores de 40 años con CCE de lengua móvil. Sin embargo, sus pacientes tratados mediante la combinación de cirugía con radioterapia presentaron menores tasas de supervivencia en relación a los tratados solo con cirugía. Los pacientes que fueron tratados mediante disección de cuello sí que presentaron mejores tasas de supervivencia a los 3 y 5 años que los que no recibieron este tratamiento (196).

En nuestra población, los pacientes tratados únicamente con cirugía presentan la supervivencia más elevada, de 124,91 meses de media, siendo las diferencias con respecto a los tratamientos restantes estadísticamente significativas. En este grupo de pacientes la supervivencia acumulada a los 5 años es del 77%.

La segunda mejor tasa de supervivencia fue para el grupo de pacientes tratados con radioterapia, siendo la media de supervivencia de 94,41 meses y la supervivencia acumulada a los 5 años del 57%. Esta modalidad terapéutica presenta diferencias estadísticamente significativas frente a la cirugía, quimioterapia, combinación de quimioterapia y radioterapia, y frente a paliativos.

Conviene recordar que tanto los pacientes tratados quirúrgicamente como los que recibieron radioterapia, presentaron los porcentajes más elevados de estadios localizados.

Los pacientes tratados mediante la combinación de cirugía y radioterapia presentaron una supervivencia del 41% a los 5 años.

Los peores resultados los encontramos evidentemente en los pacientes tratados con cuidados paliativos seguidos por los que recibieron quimioterapia (22,69 meses de media de supervivencia, con una supervivencia acumulada a los 5 años del 12%), lo que se tradujo en una ausencia de supervivientes a los 5 y a los 10 años entre los primeros, y a los 10 años entre los segundos. Tampoco se encontraron supervivientes a los 10 años entre los que recibieron quimioterapia en combinación con radioterapia, ni entre los que fueron tratados mediante cirugía + quimioterapia + radioterapia.

Al realizar el análisis multivariante, es curioso que la radioterapia se muestra como factor pronóstico positivo frente a la cirugía, pese a que en el univariante las tasas de supervivencia fueron en todo momento mejores entre los pacientes quirúrgicos. Una posible explicación a este hecho podría residir en el uso de la braquiterapia para los tumores muy localizados, lo que mejoraría la expectativa de vida de dichos pacientes. Como factores pronóstico negativos encontramos tanto los paliativos como la combinación de cirugía con radioterapia versus la cirugía como monoterapia.

Por el contrario, El-Husseiny et al. proporcionan supervivencias más favorables en aquellos pacientes con CCE de lengua móvil tratados mediante la combinación de cirugía con radioterapia, versus solo cirugía y solo radioterapia. A diferencia de nuestros resultados, los pacientes que solo recibieron radioterapia presentaron tasas muy pobres de supervivencia, lo que puede atribuirse a la presencia de casos más avanzados (T3 y T4) en este grupo, en comparación con los otros dos (185).

Por otro lado, Yamazaki et al., comparan el uso de braquiterapia a bajas y altas dosis para el tratamiento de lesiones tempranas de cáncer de lengua móvil en Japón, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (241).

SUPERVIVENCIA Y DEMORA EN EL COMIENZO DEL TRATAMIENTO

El punto de corte en los 40 días siguientes al diagnóstico se estableció como resultado de una decisión de consenso tomada por el Hospital de la Defensa Gómez Ulla (158-165).

En nuestra serie, encontramos una mayor supervivencia media entre aquellos pacientes que fueron tratados transcurridos más de 40 días tras el diagnóstico (96,05 meses) que entre los que no sufrieron dicha demora (91,04 meses). Sin embargo, el análisis univariante nos muestra que esta situación ilógica, una menor supervivencia entre los pacientes que no sufren la demora terapéutica, no es estadísticamente significativa.

Una posible explicación a este hecho podría ser la mayor proporción de pacientes a los que se aplica quimioterapia (78,6%) antes de transcurridos 40 días del diagnóstico, disminuyendo así la probabilidad de supervivencia frente a aquellos que fueron tratados a los 40 días o después.

Las diferencias entre ambos grupos de pacientes se marcan durante el primer año, siendo la supervivencia acumulada del 96% entre los que sufren una demora de 40 días o más frente al 91% de los que no sufren dicha demora. No obstante, a los cinco años (58% versus 56%) y a los diez (31% versus 30%) estas diferencias no son tan evidentes.

García Rosado, al igual que nosotros, encuentra una mayor supervivencia entre sus pacientes con cáncer de mama que sufren una demora terapéutica de 40 días o más, sin que sus resultados sean estadísticamente significativos (161).

Para López Figueras, entre sus pacientes con cáncer de ovario los resultados son más coherentes, pues la supervivencia es menor cuanto mayor es la demora, aunque en su caso tampoco se halló significación estadística (164).

Romera Garrido (158), Cabrera Cabrera (159) y Cancela Rivas (165), por su parte, sí que encuentran significación estadística en esa situación incongruente, de a mayor demora mayor supervivencia, en cánceres de esófago, vejiga e hígado, respectivamente. Sin embargo, logran demostrar que la variable demora se comporta en

la ecuación final como un factor de confusión, desechando la posibilidad de considerar la demora como un potencial factor pronóstico negativo.

En nuestra casuística, a pesar de no haber encontrado significación estadística en el análisis univariante, decidimos introducir la variable demora en el multivariante, dado que se trata de uno de nuestros objetivos. En este caso la demora continúa careciendo de peso significativo y queda por tanto fuera de la ecuación.

***SUJETOS Y MÉTODOS,
RESULTADOS Y DISCUSIÓN
(PARTE II)***

***Expression of heat-shock
protein 27 in tongue
squamous cell carcinoma
and its association with the
pattern of invasion.***

PATIENTS AND METHODS

TISSUE SPECIMENS

Paraffin embedded archived samples of mobile tongue squamous cell carcinoma (SCC) from 20 randomly selected patients, obtained from the Hospital Clínico San Carlos Department of Pathology, Madrid, Spain, were processed. Clinical data were obtained from patient records. The tumour stage was classified according to the TNM classification of the International Union Against Cancer (259). Only surgically treated specimens were included, as other treatments such as radiotherapy or chemotherapy may influence the expression of Hsp27 (134).

Samples of healthy oral mucosa, without inflammation, were obtained from ten non smoker patients who underwent routine oral surgical procedures with the informed consent of the donors. The study was approved by the Institutional Ethics Committee.

HISTOPATHOLOGICAL GRADING

To avoid the antigenic denaturalization due to a long fixation, biopsies were fixed with 10% buffered formalin during 24 hours. Tissue specimens were routinely processed to paraffin wax; blocks were cut and stained with haematoxylin and eosin. The histologic grade was determined according to the WHO classification of histological differentiation (grading of the whole tumour tissue into well, moderately or poorly differentiated) (260). The pattern of invasion, only determined at the most invasive part of the tumour, was classified according to Bryne's classification (81, 144): Grade 1 (G1) had well-delineated, "pushing" borders; in Grade 2 (G2) lesions, the advancing edge of the tumour infiltrated in solid cords, bands or strands; Grade 3 (G3) tumours had margins that contained small groups or cords of infiltrating cells; in Grade 4 (G4), the host/tumour interface showed marked cellular dissociation in small groups or even single cells.

IMMUNOHISTOCHEMISTRY

Three μm sections of the paraffin-embedded blocks containing representative areas of the tumour were prepared. Each section was mounted on a poli-L-lysine-coated slide. To obtain a correct interpretation of the staining results, a negative control was achieved substituting the primary antibody by non-immune mouse serum (IgG1 –Dako- 1:500) which was processed in the same way as the target sample. The sections were dewaxed in xylene and rehydrated through graded ethanol solutions to distilled water. Heat-induced epitope retrieval was achieved submerging the slides in 10 mM sodium citrate buffer (pH 6.0) and boiling them three times for 3 minutes in a microwave oven at 600 W. After cooling during 20 minutes, slides were rinsed with distilled water and afterwards with Tris Buffered Saline solution (TBS- 0.05 mol/l Tris-HCl, 0.15 mol/l NaCl, pH 7.6, Dako). In order to quench the endogenous peroxidase, the slides were immersed with 3% H_2O_2 (Dako) during 10 minutes and rinsed with TBS. The sections were incubated for 30 minutes with the primary mouse monoclonal antibody anti-Hsp27 (clone G3.1, code 101-P, Thermo Scientific, Fremont, USA) at a 1:1000 dilution, rinsed with TBS, and thereafter incubated at room temperature for 30 minutes with a polymer conjugated to peroxidase (Masvision Universal Kit, Master Diagnóstica SL, Granada, Spain) and rinsed once again with TBS. Afterwards, the sections were incubated with 3,3'-diaminobenzidine-DAB (Masvision) for 10 minutes and rinsed with distilled water. The counterstaining was achieved covering the sections with haematoxylin during 30 seconds, followed by rinsing with distilled water. Thereafter, the sections were dehydrated through graded ethanol solutions, rinsed in xylene and permanently set up (Neo-mount, MERCK, Darmstadt, Germany) for optical microscope examination.

IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION OF HSP27 EXPRESSION

The stained sections were examined by a pathologist in a blinded way, without knowledge of the clinical outcome, at a 200x magnification. Hsp27 expression was evaluated both in the central/superficial areas as well as in the invasive front of tumours (considered as the 1-2 layers of tumour cells closest to the connective tissue). Thus, it

was evaluated if Hsp27 expression was cytoplasmic or nuclear, which epithelial layers were stained, as well as the staining in keratinized/non keratinized tissue.

The proportion score represented the estimated fraction of positive-stained tumour cells (0, none; 1, 1-10%; 2, 11-25%; 3, 26-50%; 4, >50%). The intensity score described the estimated staining intensity (0, negative; 1, negative to weak; 2, negative to moderate; 3, negative to strong; 4, weak to moderate; 5, weak to strong; 6, moderate to strong).

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was performed using SPSS 19.0 for Windows software (*Statistical Package for the Social Sciences*, SPSS, Inc. Chicago, Illinois, EEUU). Concerning percentage of immunopositive cells, grades 0-3 were pooled, as were groups 3-6 concerning intensity. Thus, the staining intensity was classified as (-) when the score was 0, as (+) when the score was 1, (++) when it was 2 and (+++) when the score was 3-6. The associations between Hsp27 expression in tongue SCC and clinicopathological features were assessed using Fisher's exact test. *P* values less than 0.05 were considered significant.

RESULTS

A total of 20 patients with mobile tongue squamous cells carcinoma were recruited. Fourteen (70%) were male and 6 (30%) were female, with a mean age of 65 years (range 40 to 85). Seven cases (35%) were T1, 9 (45%) were T2, and 4 cases (20%) were T4. Ten tumours (50%) were N0, whereas 2 (10%), 5 (25%), and 3 (15%) were N1, N2 and N3, respectively. According to the WHO histopathological grading system, 15 (75%) were considered well, 3 (15%) moderately and 2 (10%) poorly differentiated. According to Bryne's classification, 7 (35%) were considered G2, 7 (35%) were G3 and 6 (30%) G4. There were no G1 tumours.

HSP27 STAINING PATTERN IN HEALTHY ORAL MUCOSA

In the healthy oral mucosa epithelium, Hsp27 expression ranged from moderate to strong in the suprabasal layer and was negative or weakly positive in the basal layer. In orthokeratized and parakeratized cell layers, Hsp27 expression was negative. The labelling was exclusively cytoplasmic. Concerning the proportion of stained cells, 100% of the cases presented more than 50% of stained cells (Figure 6).

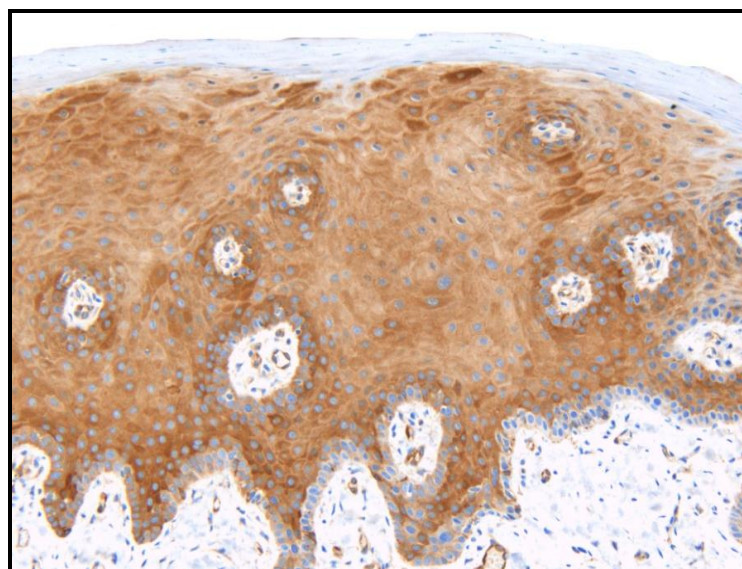


Figure 6. Immunohistochemistry of healthy oral mucosa for Hsp27 expression.
Immunopositivity is seen in brown. Haematoxylin counterstain.

HSP27 STAINING PATTERN IN CENTRAL/SUPERFICIAL TUMOUR AREAS AND AT THE INVASIVE FRONT

Hsp27 expression in SCC of the mobile tongue presented an inhomogeneous cytoplasmic staining varying from negative to strongly positive cells. 80% of the tumours presented more than 50% of positive cells. None case presented negative staining (Table XLIV).

The keratin pearls observed in SCC were negative (central region) and positive (peripheral region) for Hsp27 staining. Fifty five percent of tumours presented a staining intensity that ranged from negative to strongly positive, while only 5% presented a moderate to strong labelling and none a negative to weak one (Table XLV).

At the invasive front, the percentage of Hsp27 positive tumour cells was similar as in central/superficial parts of the tumour, with 85% of tumours with more than 50% of positive cells (Table XLIV). Nevertheless, concerning the staining intensity, 10% of tumours presented a negative to weak positivity, whereas in 45% of the cases it ranged from negative to strong. None tumour presented a moderate to strong staining at the invasive front (Table XLV).

	Number of cases	Without staining	1-10%	11-25%	26-50%	>50%
Central/superficial parts Hsp27	20	0 (0)	0 (0)	2 (10)	2 (10)	16 (80)
Invasive front Hsp27	20	0 (0)	0 (0)	3 (15)	0 (0)	17 (85)

Table XLIV. Frequency distributions (and percentages) of Hsp27 positive tumour cells in mobile tongue squamous cell carcinomas.

	Number of cases	Negative	Negative to weak	Negative to moderate	Negative to strong	Weak to moderate	Weak to strong	Moderate to strong
Central/superficial parts Hsp27	20	0 (0)	0 (0)	1 (5)	11 (55)	2 (10)	5 (25)	1 (5)
Invasive front Hsp27	20	0(0)	2 (10)	5 (25)	9 (45)	1 (5)	3 (15)	0 (0)

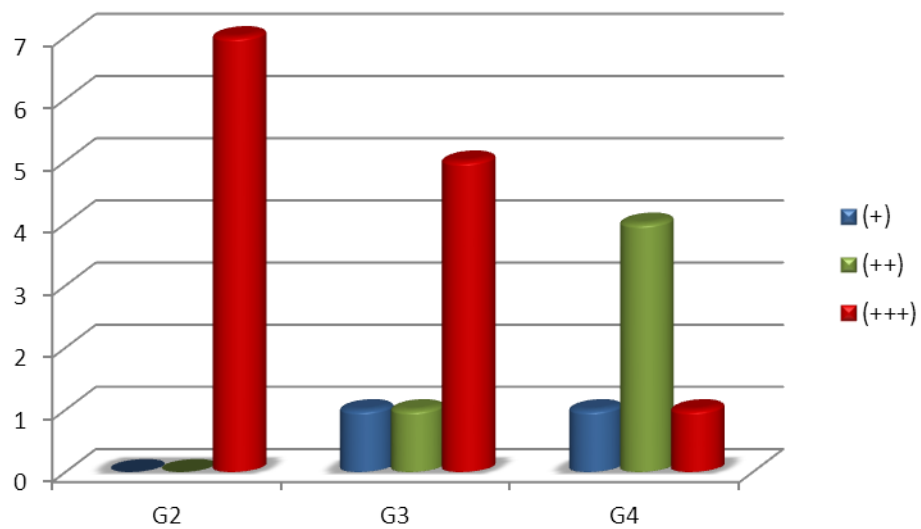
Table XLV. Frequency distributions (and percentages) of tumour cells with different Hsp27 staining intensities in mobile tongue squamous cell carcinomas.

HSP27 STAINING PATTERN AND ITS ASSOCIATION WITH CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES

No statistically significant association ($p>0.05$) was found between Hsp27 staining pattern and clinicopathological features at the central/superficial parts of the tumour (data not shown). At the invasive front, no significant association was found between Hsp27 staining pattern and age, gender, stage or histopathological grading, neither between the percentage of positive tumour cells and the pattern of invasion. However, we found a statistically significant association ($p=0.008$) between Hsp27 staining intensity and the pattern of invasion, presenting all G2 tumours a high Hsp27 staining intensity (+++), in contrast to 71% of G3 (5 cases) and 16% (1 case) of G4 tumours. G4 tumours presented a faint staining, being classified 4 of them as (++) and 1 of them as (+) (Table XLVI) (Graphic 67) (Figures 7, 8, 9).

		Hsp27 positivity Invasive front			Hsp27 intensity Invasive front			
		0-50%	>50%	<i>p</i>	(+)	(++)	(+++)	<i>p</i>
Age	<65	2	8	$p=1$	2	1	7	$p=0.16$
	≥65	1	9		0	4	6	
Gender	Male	1	13	$p=0.2$	2	4	8	$p=0.63$
	Female	2	4		0	1	5	
T stage	T1/T2	2	14	$p=0.5$	1	5	10	$p=0.23$
	T3/T4	1	3		1	0	3	
N stage	N0	2	8	$p=1$	0	2	8	$p=0.44$
	N1/N2/N3	1	9		2	3	5	
Stage	I/II	1	7	$p=1$	0	2	6	$p=0.79$
	III/IV	2	10		2	3	7	
WHO	Well	1	14	$p=0.14$	1	5	9	$p=0.25$
	Moderately	1	2		0	0	3	
	Poorly	1	1		1	0	1	
Pattern of invasion (81)	G2	0	7	$p=0.48$	0	0	7	$p=0.008$
	G3	2	5		1	1	5	
	G4	1	5		1	4	1	

Table XLVI. Association between Hsp27 expression and clinicopathological features. (+) Negative to weak staining intensity; (++) Negative to moderate staining intensity; (+++) negative to strong, weak to moderate, weak to strong and moderate to strong staining intensity.



Graphic 67. Association between Hsp27 staining intensity at the invasive front and the pattern of invasion. (+) Negative to weak staining intensity; (++) Negative to moderate staining intensity; (+++) negative to strong, weak to moderate, weak to strong and moderate to strong staining intensity.

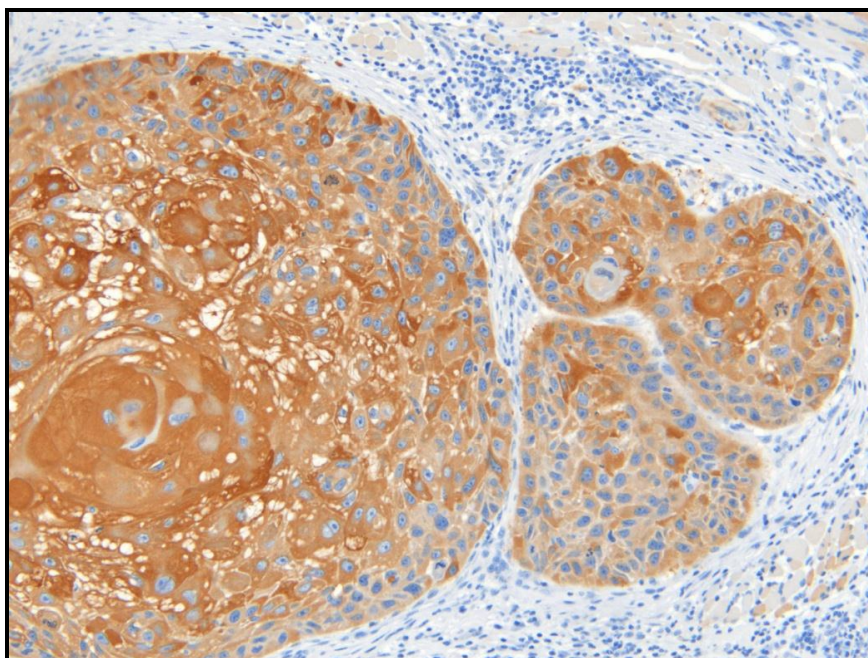


Figure 7. Immunohistochemistry of mobile tongue squamous cell carcinoma for Hsp27 expression. Intense reactivity (+++) at the G2 invasive front. Immunopositivity is seen in brown. Haematoxylin counterstain.

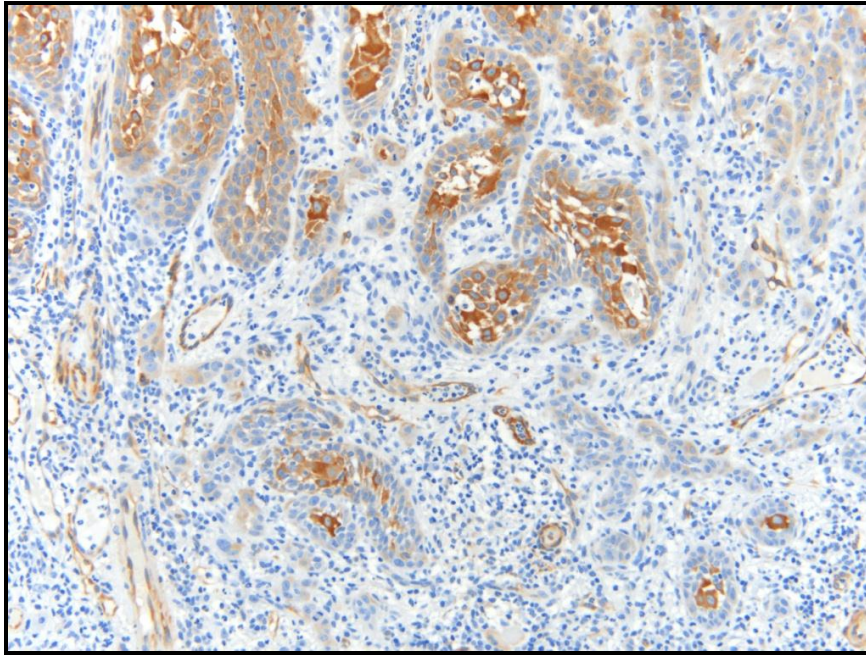


Figure 8. Immunohistochemistry of mobile tongue squamous cell carcinoma for Hsp27 expression at the G3 invasive front. Immunopositivity is seen in brown. Haematoxylin counterstain.

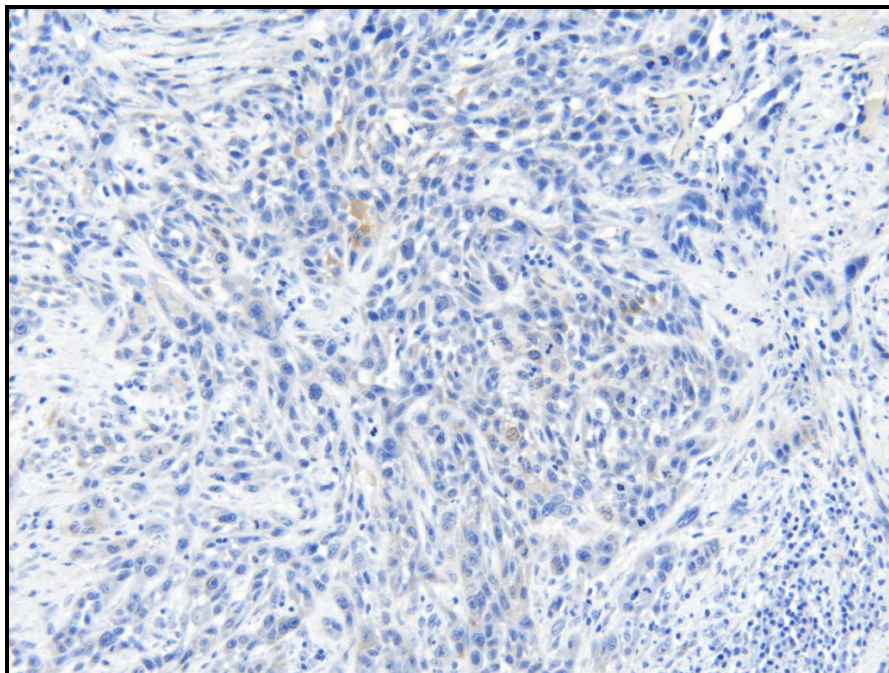


Figure 9. Immunohistochemistry of mobile tongue squamous cell carcinoma for Hsp27 expression at the G4 invasive front. Immunopositivity is seen in brown. Haematoxylin counterstain.

DISCUSSION

Both clinical and histopathologic factors have been estimated as potential prognostic factors of oral SCC. Even though oral SCC management depends markedly on TNM staging system, which is based on clinical evaluation, stage is not always enough for prognosis determination. Although most authors accept that the stage has a crucial influence in the progression of the disease, particularly the tumour size which has been related to an increased risk of local recurrence and poor survival (73), some small T1 tumours present an aggressive behaviour and poor prognosis (55). Cervical nodal status is the most important prognosis factor in oral SCC, as the development of cervical metastasis reduces 5-year survival in 50% (74).

The grading of multiple histologic parameters as proposed by Jakobsson *et al.*, which not only considered the tumour cell population but also the relationship between the neoplasm and the host's surrounding tissues, never won wide acceptance due to its complexity (72).

Cells at the tumour invasive front are usually different from those located at other sites of the SCC. The observation of the tumour invasive front could be the key for a better understanding of the biologic behaviour of the tumour (81). In fact, the Invasive Front Grading Score (IFG), recommended by Bryne *et al.* (81) and by Anneroth *et al.* (82), demonstrated to have the best predictive value when applied to the less differentiated area of the tumour at the deep invasive front of oral carcinoma.

After studying 130 oral cancer patients, Bryne *et al.* subsequently concluded that grading of the infiltrative tumour border is much more relevant than conventional Broder's grading, which considers the whole tumour (144). Kurokawa *et al.* demonstrated that the histological grade of malignancy at the deep invasive front has a high prognostic value for squamous cell carcinoma of the tongue (261). Among the parameters of IFG, it seems that the pattern of invasion presents the highest prognostic value, as tumours showing a widespread dissociation are significantly associated to an unfavourable outcome (83).

Because of tumour-host interactions at the invasive front, it is likely that identification of molecular prognostic markers at this location, as different from other parts of the tumour, will improve the prediction of the clinical course (81, 144, 145).

Several clinicopathological and immunohistochemical studies (146-152) have attempted to correlate the expression of Hsp27 in oral/tongue SCC with the clinical outcome, with contradictory results. Hsp27 expression was analysed in the central parts of the tumours, but to the best of our knowledge it has not yet been investigated at the front of invasion.

Among our SCC of the mobile tongue, there were no cases without Hsp27 staining, or even with less than 10% of labelled cells, in the central parts of the tumour neither at the invasive front. Most of our tongue cancers (80% in central parts of the tumour, 85% at the invasive front) showed more than 50% of stained cells. Similar data have been described by Gandour-Edwards *et al.*, as all of their oral cavity and larynx tumours were immunoreactive for Hsp27, while only 59% of base of tongue tumours were reactive (146). However, Ito *et al.* (147) only described positivity for Hsp27 in the cytoplasm of suprabasal tumor cells in 18 of their 24 specimens with SCC of the tongue.

Mese *et al.* referred a negative or mild staining in 50% of their 40 oral SCC, while the other 50% of the cases were positive (148).

In order to determine if Hsp27 level in oral keratinocytes is solely due to the stress experienced by these cells, or has any functional significance, Leonardi *et al.* studied Hsp27 expression in developing, normal, inflamed, premalignant and malignant oral mucosa (149). Their findings showed that the percentage for Hsp27 positivity progressively increased from developing to normal and inflamed oral mucosal epithelium. Very low levels were detected in oral dysplasia, whereas the totality (n=17) of SCC were positive for Hsp27, ranging from 11-50% positive cells in 63.8% of the tumours to >50% in 29% of them.

In the same way, Lo Muzio *et al.* studied the percentage of Hsp27 positive cells in oral SCC. 7,5% of the cases showed <5% of positive tumour cells, whereas 60,3% of the cases showed 5-80% of positive tumour cells and in 30,7% of the cases >80% of tumour cells were positive (150).

Suzuki *et al.* investigated the proportion of Hsp27 positive cells among 37 oral SCC treated with chemotherapy, finding in 16% of the cases <5% of positive cells (151).

Wang *et al.* evaluated the staining intensity instead of the percentage of labelled cells among their 80 SCC of the mobile tongue. 1,25% of the cases were negative for Hsp27, whereas 25% showed low staining intensity, 52,5% moderate and 21,25% showed high staining intensity (152). The authors referred an up-regulation for Hsp27 staining intensity in the highly differentiated areas and a down-regulation in the poorly-differentiated ones, being the survival rates higher when the labelling intensity was moderate and strong than when it was negative or low.

We found different staining intensities between the analysed areas, presenting the front of invasion (whose degree of differentiation is usually lower than in other parts of the tumour) (81), cells with lower staining intensities than the central parts of the tumour. At the invasive front, the lesions without cellular dissociation (G2) showed the highest labelling intensities for Hsp27, unlike G4 lesions, associated to a worse prognosis, the staining intensity was significantly lower. It could be reasonable to conclude that Hsp27 has a protective role; however we should be careful when interpreting the results.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La edad media de los pacientes con cáncer de lengua de nuestra población fue de 61,53 años (DE=13,95), siendo la razón de sexo de 2,09:1.
2. El cáncer de lengua se localizó principalmente en el borde lateral de la misma, siendo mayoritariamente carcinomas de células escamosas (94,9%). El 59% de los casos se presentaron en estadios localizados, frente al 35,2% de regionales y tan solo un 4,8% de diseminados. Igualmente, se han detectado tumores primarios múltiples en el 4,8% del total de casos.
3. El tratamiento más empleado fue la cirugía, seguido de cirugía en combinación con radioterapia.
4. La mortalidad total encontrada en nuestra población durante el periodo de estudio fue del 46,4%, siendo la principal causa la progresión tumoral (85,9%).
5. La supervivencia global acumulada en el primer año fue del 86%, a los cinco años de 57% y a los diez años de 38%.
6. Se han mostrado factores pronóstico positivos ser mujer, los tumores ubicados en la cara ventral de la lengua frente a aquellos ubicados en cara dorsal, y la radioterapia frente a la cirugía. Igualmente, se han mostrado factores pronóstico negativos tener 65 años o más con respecto a los menores de esa edad, las extensiones regional y diseminada frente a la localizada, y tanto los cuidados paliativos como la combinación de cirugía con radioterapia con respecto a la cirugía utilizada como monoterapia.
7. No se ha encontrado que la demora en el tratamiento influya en la supervivencia.
8. El 100% de los CCE de lengua móvil evaluados mediante inmunohistoquímica presentó inmunopositividad para Hsp27, tanto en las áreas centrales como en el frente de invasión tumoral, siendo menor la intensidad de tinción en este último. Asimismo, dentro del frente de invasión, las lesiones que no presentaron disociación celular mostraron intensidades de tinción significativamente mayores que las que sí presentaron dicha disociación.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
- (2) <http://www.cdc.gov/Features/WorldCancerDay>.
- (3) <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>
- (4) Cancer Facts & Figures Atlanta: American Cancer Society, 2011.
- (5) Daftary DK, Murti P, Bhonsle R, Gupta P, Mehta F, Pindborg J. Risk factors and risk markers for oral cancer in high risk areas of the world. In: Jonhson NW, editor. *Oral cancer: detection of patients and lesions at risk*. Cambridge: Cambridge University Press, 1991, p. 29-63.
- (6) SEER Cancer Statistics Review 1975-2006. US Mortality Files, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention and 2006 Life Tables. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Web Site. 2009. National Cancer Institute. Bethesda, MD.
- (7) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Web Site. National Cancer Institute. Bethesda, MD.
- (8) La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Levi F. Trends in oral cancer mortality in Europe. *Oral Oncol* 2004; 40: 433-439.
- (9) Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from major cancers in the European Union, including acceding countries, in 2004. *Cancer* 2004; 101: 2843-2850.
- (10) Piccirillo JF, Costas I, Reichman ME. SEER Survival Monograph. National Cancer Institute. Chapter 2: Cancers of the Head and Neck. SEER Web site.
- (11) World Health Organization. *The International Classification of Diseases*. Ninth Edition. World Health Organization. Geneva, 1975.
- (12) Llewelyn J, Mitchell R. Smoking, alcohol and oral cancer in south east Scotland: a 10-year experience. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1994; 32: 146-152.
- (13) American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer 2010.
- (14) Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD.
- (15) Ho PS, Ko YC, Yang YH, Shieh TY, Tsai CC. The incidence of oropharyngeal cancer in Taiwan: an endemic betel quid chewing area. *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 213-219.
- (16) Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. eds. *Cancer incidence in five continents*, vol. VII. IARC scientific publications No. 120. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1997.
- (17) Alho OP, Kantola S, Pirkola U, Laara E, Jokinen K, Pukkala E. Cancer of the mobile tongue in Finland--increasing incidence, but improved survival. *Acta Oncol* 1999; 38: 1021-1024.

- (18) http://www.ine.es/inebmenu/mnu_salud.htm
- (19) Rouvière H, Delmas A. Anatomía humana descriptiva, topográfica y funcional. 9ª edn. Barcelona: Masson, 1987.
- (20) Ferner H, Staubesand J. Sobotta Atlas de Anatomía humana. 18ª edición. Vol. 1: Cabeza, cuello y extremidades superiores. Editorial médica panamericana. Madrid, 1983.
- (21) Nanci. Ten Cate's Oral Histology. Development, Structure and Function. 6th edition. Mosby, 2003.
- (22) Gómez de Ferraris, Campos Muñoz. Histología y embriología bucodental. Bases estructurales de la patología, el diagnóstico, la terapéutica y la prevención odontológica. Editorial Médica Panamericana. Madrid, 1999.
- (23) Prince S, Bailey BM. Squamous carcinoma of the tongue: review. Br J Oral Maxillofac Surg 1999; 37: 164-174.
- (24) Speight PM, Farthing PM, Bouquot JE. The pathology of oral cancer and precancer. Current Diagnostic Pathol 1996; 3: 165-76
- (25) Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. J Oral Pathol Med 2007; 36: 575-580.
- (26) Kuffer R, Lombardi T. Premalignant lesions of the oral mucosa. A discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN). Oral Oncol 2002; 38: 125-130.
- (27) Lynch, Brightman G. Medicina bucal de Burket. 9ª edn. México: McGraw-Hill Interamericana, 1996.
- (28) Scully C, Field JK, Tanzawa H. Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma (SCCHN): 1. Carcinogen metabolism, DNA repair and cell cycle control. Oral Oncol 2000; 36: 256-263.
- (29) Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. Cancer 1953; 6: 963-968.
- (30) Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. Cancer Res 2003; 63: 1727-1730.
- (31) Scully C, Field JK, Tanzawa H. Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma 3: clinico-pathological applications. Oral Oncol 2000; 36: 404-413.
- (32) Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients aged 45 years and under: a descriptive analysis of 116 cases diagnosed in the South East of England from 1990 to 1997. Oral Oncol 2003; 39: 106-114.
- (33) Scully C, Field JK, Tanzawa H. Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma 2: chromosomal aberrations. Oral Oncol 2000; 36: 311-327.
- (34) Cox MF, Scully C, Maitland N. Viruses in the aetiology of oral carcinoma? Examination of the evidence. Br J Oral Maxillofac Surg 1991; 29: 381-387.

- (35) Zheng T, Holford T, Chen Y, Jiang P, Zhang B, Boyle P. Risk of tongue cancer associated with tobacco smoking and alcohol consumption: a case-control study. *Oral Oncol* 1997; 33: 82-85.
- (36) Rodriguez T, Altieri A, Chatenoud L, et al. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults. *Oral Oncol* 2004; 40: 207-213.
- (37) Bouquot JE, Meckstroth RL. Oral cancer in a tobacco-chewing US population--no apparent increased incidence or mortality. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 697-706.
- (38) La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, Maisonneuve P, Levi F. Trends of cancer mortality in Europe, 1955-1989: I, Digestive sites. *Eur J Cancer* 1992; 28: 132-235.
- (39) De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F, Fierro L, Mendilaharsu M. Hard liquor drinking is associated with higher risk of cancer of the oral cavity and pharynx than wine drinking. A case-control study in Uruguay. *Oral Oncol* 1998; 34: 99-104.
- (40) Altieri A, Bosetti C, Gallus S, et al. Wine, beer and spirits and risk of oral and pharyngeal cancer: a case-control study from Italy and Switzerland. *Oral Oncol* 2004; 40: 904-909.
- (41) Carretero Pelaez MA, Esparza Gomez GC, Figuero Ruiz E, Cerero Lapiedra R. Alcohol-containing mouthwashes and oral cancer. Critical analysis of literature. *Med Oral* 2004; 9: 120-123, 116-120.
- (42) Scully C. Oral cancer aetiopathogenesis; past, present and future aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011; 16: e306-311.
- (43) Eglin RP, Scully C, Lehner T, Ward-Booth P, McGregor IA. Detection of RNA complementary to herpes simplex virus in human oral squamous cell carcinoma. *Lancet* 1983; 2: 766-768.
- (44) Scully C. Oral cancer; the evidence for sexual transmission. *Br Dent J* 2005; 199: 203-207.
- (45) Mork J, Lie AK, Glatte E, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001; 344: 1125-1131.
- (46) Llamas-Martinez S, Esparza-Gomez G, Campo-Trapero J, et al. Genotypic determination by PCR-RFLP of human papillomavirus in normal oral mucosa, oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma samples in Madrid (Spain). *Anticancer Res* 2008; 28: 3733-3741.
- (47) Gillison ML, Koch WM, Shah KV. Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma: are some head and neck cancers a sexually transmitted disease? *Curr Opin Oncol* 1999; 11: 191-199.
- (48) Badaracco G, Venuti A, Morello R, Muller A, Marcante ML. Human papillomavirus in head and neck carcinomas: prevalence, physical status and relationship with clinical/pathological parameters. *Anticancer Res* 2000; 20: 1301-1305.
- (49) Miller CS, Zeuss MS, White DK. Detection of HPV DNA in oral carcinoma using polymerase chain reaction together with in situ hybridization. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 480-486.

- (50) Miller CS, White DK. Human papillomavirus expression in oral mucosa, premalignant conditions, and squamous cell carcinoma: a retrospective review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 57-68.
- (51) Pintos J, Black MJ, Sadeghi N, et al. Human papillomavirus infection and oral cancer: a case-control study in Montreal, Canada. *Oral Oncol* 2008; 44: 242-250.
- (52) Li G, Sturgis EM. The role of human papillomavirus in squamous carcinoma of the head and neck. *Curr Oncol Rep* 2006; 8: 130-139.
- (53) Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 709-720.
- (54) Andrews E, Seaman WT, Webster-Cyriaque J. Oropharyngeal carcinoma in non-smokers and non-drinkers: a role for HPV. *Oral Oncol* 2009; 45: 486-491.
- (55) Kantola S, Parikka M, Jokinen K, et al. Prognostic factors in tongue cancer - relative importance of demographic, clinical and histopathological factors. *Br J Cancer* 2000; 83: 614-619.
- (56) Liang XH, Lewis J, Foote R, Smith D, Kademani D. Prevalence and significance of human papillomavirus in oral tongue cancer: the Mayo Clinic experience. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 1875-1880.
- (57) Dahlgren L, Dahlstrand HM, Lindquist D, et al. Human papillomavirus is more common in base of tongue than in mobile tongue cancer and is a favorable prognostic factor in base of tongue cancer patients. *Int J Cancer* 2004; 112: 1015-1019.
- (58) Moreno-Lopez LA, Esparza-Gomez GC, Gonzalez-Navarro A, Cerero-Lapiedra R, Gonzalez-Hernandez MJ, Dominguez-Rojas V. Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. *Oral Oncol* 2000; 36: 170-174.
- (59) Mashberg A, Morrissey JB, Garfinkel L. A study of the appearance of early asymptomatic oral squamous cell carcinoma. *Cancer* 1973; 32: 1436-1445.
- (60) Gorsky M, Epstein JB, Oakley C, Le ND, Hay J, Stevenson-Moore P. Carcinoma of the tongue: a case series analysis of clinical presentation, risk factors, staging, and outcome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98: 546-552.
- (61) Mashberg A. Tolonium (toluidine blue) rinse--a screening method for recognition of squamous carcinoma. Continuing study of oral cancer IV. *Jama* 1981; 245: 2408-2410.
- (62) Cancela-Rodriguez P, Cerero-Lapiedra R, Esparza-Gomez G, Llamas-Martinez S, Warnakulasuriya S. The use of toluidine blue in the detection of pre-malignant and malignant oral lesions. *J Oral Pathol Med* 40: 300-304.
- (63) Braams JW, Pruim J, Freling NJ, et al. Detection of lymph node metastases of squamous-cell cancer of the head and neck with FDG-PET and MRI. *J Nucl Med* 1995; 36: 211-216.
- (64) Watkinson JC, Lazarus CR, Todd C, Maisey MN, Clarke SE. Metastatic squamous carcinoma in the neck: an anatomical and

- physiological study using CT and SPECT 99Tcm (V) DMSA. *Br J Radiol* 1991; 64: 909-914.
- (65) Watkinson JC, Maisey MN. Imaging head and neck cancer using radioisotopes: a review. *J R Soc Med* 1988; 81: 653-657.
 - (66) Henson DE, Ries L, Shambaugh EM. Survival results depend on the staging system. *Semin Surg Oncol* 1992; 8: 57-61.
 - (67) Sobin LH, Witte WC. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 5th edn. New York: UICC (International Union Against Cancer). Wiley & Sons, 1997.
 - (68) MacLennan. Datos sobre el paciente que deberían recogerse en un registro de cáncer. In: Jensen OM, Parkin DM et al. *Registros de cáncer. Principios y métodos*. Lyon: Agencia Internacional de Investigación sobre el cáncer (IARC); 1995:51-76.
 - (69) American Joint Committee on Cancer, AJCC cancer staging manual. 6th edn. New York: Springer-Verlag, 2008.
 - (70) Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Kjaerheim A. Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. *J Pathol* 1992; 166: 375-381.
 - (71) Crissman JD, Liu WY, Gluckman JL, Cummings G. Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer* 1984; 54: 2995-3001.
 - (72) Jakobsson PA, Eneroth CM, Killander D, Moberger G, Martensson B. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1973; 12: 1-8.
 - (73) Woolgar JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2006; 42: 229-239.
 - (74) Shah JP. Cervical lymph node metastases--diagnostic, therapeutic, and prognostic implications. *Oncology (Williston Park)* 1990; 4: 61-69; discussion 72, 76.
 - (75) Shah JP, Andersen PE. Evolving role of modifications in neck dissection for oral squamous carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1995; 33: 3-8.
 - (76) Haddadin KJ, Soutar DS, Oliver RJ, Webster MH, Robertson AG, MacDonald DG. Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection. *Head Neck* 1999; 21: 517-525.
 - (77) Andersen PE, Cambrono E, Shaha AR, Shah JP. The extent of neck disease after regional failure during observation of the N0 neck. *Am J Surg* 1996; 172: 689-691.
 - (78) Takagi M, Kayano T, Yamamoto H, et al. Causes of oral tongue cancer treatment failures. Analysis of autopsy cases. *Cancer* 1992; 69: 1081-1087.
 - (79) Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter-Schippers HJ, et al. Multiple head and neck tumors frequently originate from a single preneoplastic lesion. *Am J Pathol* 2002; 161: 1051-1060.
 - (80) Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma

- confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg* 1986: 152: 345-350.
- (81) Bryne M, Boysen M, Alfsen CG, et al. The invasive front of carcinomas. The most important area for tumour prognosis? *Anticancer Res* 1998; 18: 4757-4764.
 - (82) Anneroth G, Hansen LS, Silverman S, Jr. Malignancy grading in oral squamous cell carcinoma. I. Squamous cell carcinoma of the tongue and floor of mouth: histologic grading in the clinical evaluation. *J Oral Pathol* 1986: 15: 162-168.
 - (83) Soland TM, Brusevold IJ, Koppang HS, Schenck K, Bryne M. Nerve growth factor receptor (p75 NTR) and pattern of invasion predict poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2008; 53: 62-72.
 - (84) Ogden GR, Chisholm DM, Adi M, Lane EB. Cytokeratin expression in oral cancer and its relationship to tumor differentiation. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 82-86.
 - (85) Finlay PM, Dawson F, Robertson AG, Soutar DS. An evaluation of functional outcome after surgery and radiotherapy for intraoral cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1992; 30: 14-17.
 - (86) Gil Z, Fliss DM. Contemporary management of head and neck cancers. *Isr Med Assoc J* 2009; 11: 296-300.
 - (87) Fakih AR, Rao RS, Borges AM, Patel AR. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 1989; 158: 309-313.
 - (88) Kraus DH, Vastola AP, Huvos AG, Spiro RH. Surgical management of squamous cell carcinoma of the base of the tongue. *Am J Surg* 1993; 166: 384-388.
 - (89) Lydiatt DD, Robbins KT, Byers RM, Wolf PF. Treatment of stage I and II oral tongue cancer. *Head Neck* 1993; 15: 308-312.
 - (90) Sultan MR, Coleman JJ, 3rd. Oncologic and functional considerations of total glossectomy. *Am J Surg* 1989; 158: 297-302.
 - (91) Harrison D. The questionable value of total glossectomy. *Head Neck Surg* 1983; 6: 632-638.
 - (92) Tiwari RM, Greven AJ, Karim AB, Snow GB. Total glossectomy: reconstruction and rehabilitation. *J Laryngol Otol* 1989; 103: 917-921.
 - (93) Biller HF, Lawson W, Baek SM. Total glossectomy. A technique of reconstruction eliminating laryngectomy. *Arch Otolaryngol* 1983; 109: 69-73.
 - (94) Frame JW, Morgan D, Rhys Evans PH. Tongue resection with the CO2 laser: the effects of past radiotherapy on postoperative complications. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1988; 26: 464-471.
 - (95) Housset M, Baillet F, Dessard-Diana B, Martin D, Miglianico L. A retrospective study of three treatment techniques for T1-T2 base of tongue lesions: surgery plus postoperative radiation, external radiation plus interstitial implantation and external radiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 511-516.
 - (96) Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. An analysis of factors influencing the outcome of postoperative

- irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 137-148.
- (97) Guchelaar HJ, Vermes A, Meerwaldt JH. Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. *Support Care Cancer* 1997; 5: 281-288.
 - (98) Robertson AG, McGregor IA, Soutar DS, Ferguson MM, Flatman GE, Boyle P. Post-operative radiotherapy in the management of advanced intra-oral cancers. *Clin Radiol* 1986; 37: 173-178.
 - (99) Kajanti M, Holsti LR, Holsti P. Radical surgery and postoperative split-course radiotherapy in squamous cell carcinoma of the mobile tongue: factors influencing local control and the time to recurrence. *Radiother Oncol* 1991; 22: 174-179.
 - (100) Henk JM. Treatment of oral cancer by interstitial irradiation using iridium-192. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1992; 30: 355-359.
 - (101) Podd TJ, Carton AT, Barrie R, et al. Treatment of oral cancers using iridium-192 interstitial irradiation. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1994; 32: 207-213.
 - (102) Harrison LB, Zelefsky MJ, Sessions RB, et al. Base-of-tongue cancer treated with external beam irradiation plus brachytherapy: oncologic and functional outcome. *Radiology* 1992; 184: 267-270.
 - (103) Shibuya H, Hoshina M, Takeda M, Matsumoto S, Suzuki S, Okada N. Brachytherapy for stage I & II oral tongue cancer: an analysis of past cases focusing on control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 51-58.
 - (104) Vikram B. Importance of the time interval between surgery and postoperative radiation therapy in the combined management of head & neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 1837-1840.
 - (105) Dische S, Saunders MI. The rationale for continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1317-1320.
 - (106) Schrijvers AH, Quak JJ, Uytendinck AM, et al. MAb U36, a novel monoclonal antibody successful in immunotargeting of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 1993; 53: 4383-4390.
 - (107) Davis RK. Photodynamic therapy in head and neck cancer. *Adv Otorhinolaryngol* 1995; 49: 58-62.
 - (108) Grant WE, Hopper C, Speight PM, MacRobert AJ, Bown SG. Photodynamic therapy of malignant and premalignant lesions in patients with 'field cancerization' of the oral cavity. *J Laryngol Otol* 1993; 107: 1140-1145.
 - (109) Hopper C. The role of photodynamic therapy in the management of oral cancer and precancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996; 32B: 71-72.
 - (110) Fan KF, Hopper C, Speight PM, Buonaccorsi G, MacRobert AJ, Bown SG. Photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for premalignant and malignant lesions of the oral cavity. *Cancer* 1996; 78: 1374-1383.
 - (111) Finn OJ. Cancer immunology. *N Engl J Med* 2008; 358: 2704-2715.

- (112) Rock KL, Shen L. Cross-presentation: underlying mechanisms and role in immune surveillance. *Immunol Rev* 2005; 207: 166-183.
- (113) Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 329-360.
- (114) Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 295-307.
- (115) Bergmann C, Strauss L, Zeidler R, Lang S, Whiteside TL. Expansion and characteristics of human T regulatory type 1 cells in co-cultures simulating tumor microenvironment. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56: 1429-1442.
- (116) Graziano DF, Finn OJ. Tumor antigens and tumor antigen discovery. *Cancer Treat Res* 2005; 123: 89-111.
- (117) Lien S, Lowman HB. Therapeutic anti-VEGF antibodies. *Handb Exp Pharmacol* 2008; 131-150.
- (118) Teicher BA. Transforming growth factor-beta and the immune response to malignant disease. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6247-6251.
- (119) Melero I, Hervas-Stubbs S, Glennie M, Pardoll DM, Chen L. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 95-106.
- (120) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-1672.
- (121) Weiner GJ, Link BK. Monoclonal antibody therapy of B cell lymphoma. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4: 375-385.
- (122) Mendelsohn J. Epidermal growth factor receptor inhibition by a monoclonal antibody as anticancer therapy. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2703-2707.
- (123) Rabinovich GA, Gabrilovich D, Sotomayor EM. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 267-296.
- (124) Lo WY, Tsai MH, Tsai Y, et al. Identification of over-expressed proteins in oral squamous cell carcinoma (OSCC) patients by clinical proteomic analysis. *Clin Chim Acta* 2007; 376: 101-107.
- (125) Calabrese EJ. The failure of dose-response models to predict low dose effects: a major challenge for biomedical, toxicological and aging research. *Biogerontology* 2006; 7: 119-122.
- (126) Morimoto RI. Regulation of the heat shock transcriptional response: cross talk between a family of heat shock factors, molecular chaperones, and negative regulators. *Genes Dev* 1998; 12: 3788-3796.
- (127) Ritossa F. Discovery of the heat shock response. *Cell Stress Chaperones* 1996; 1: 97-98.
- (128) Welch WJ. Mammalian stress response: cell physiology, structure/function of stress proteins, and implications for medicine and disease. *Physiol Rev* 1992; 72: 1063-1081.
- (129) Soti C, Csermely P. Molecular chaperones and the aging process. *Biogerontology* 2000; 1: 225-233.
- (130) Tsan MF, Gao B. Heat shock protein and innate immunity. *Cell Mol Immunol* 2004; 1: 274-279.

- (131) Jaattela M. Escaping cell death: survival proteins in cancer. *Exp Cell Res* 1999; 248: 30-43.
- (132) Multhoff G, Botzler C, Jennen L, Schmidt J, Ellwart J, Issels R. Heat shock protein 72 on tumor cells: a recognition structure for natural killer cells. *J Immunol* 1997; 158: 4341-4350.
- (133) Beere HM. Death versus survival: functional interaction between the apoptotic and stress-inducible heat shock protein pathways. *J Clin Invest* 2005; 115: 2633-2639.
- (134) Lindquist S, Craig EA. The heat-shock proteins. *Annu Rev Genet* 1988; 22: 631-677.
- (135) Mehlen P, Briolay J, Smith L, et al. Analysis of the resistance to heat and hydrogen peroxide stresses in COS cells transiently expressing wild type or deletion mutants of the *Drosophila* 27-kDa heat-shock protein. *Eur J Biochem* 1993; 215: 277-284.
- (136) Mehlen P, Hickey E, Weber LA, Arrigo AP. Large unphosphorylated aggregates as the active form of hsp27 which controls intracellular reactive oxygen species and glutathione levels and generates a protection against TNF α in NIH-3T3-ras cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 241: 187-192.
- (137) Leonardi R, Barbato E, Paganelli C, Lo Muzio L. Immunolocalization of heat shock protein 27 in developing jaw bones and tooth germs of human fetuses. *Calcif Tissue Int* 2004; 75: 509-516.
- (138) Khan W, McGuirt JP, Sens MA, Sens DA, Todd JH. Expression of heat shock protein 27 in developing and adult human kidney. *Toxicol Lett* 1996; 84: 69-79.
- (139) Kindas-Mugge I, Trautinger F. Increased expression of the M(r) 27,000 heat shock protein (hsp27) in in vitro differentiated normal human keratinocytes. *Cell Growth Differ* 1994; 5: 777-781.
- (140) Trautinger F, Kindas-Mugge I, Dekrout B, Knobler RM, Metze D. Expression of the 27-kDa heat shock protein in human epidermis and in epidermal neoplasms: an immunohistological study. *Br J Dermatol* 1995; 133: 194-202.
- (141) Arrigo AP. sHsp as novel regulators of programmed cell death and tumorigenicity. *Pathol Biol (Paris)* 2000; 48: 280-288.
- (142) Ciocca DR, Calderwood SK. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress Chaperones* 2005; 10: 86-103.
- (143) Korneeva I, Bongiovanni AM, Girotra M, Caputo TA, Witkin SS. Serum antibodies to the 27-kd heat shock protein in women with gynecologic cancers. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 18-21.
- (144) Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Stene T, Bang G, Dabelsteen E. New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broders' grading in oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 432-437.
- (145) Bankfalvi A, Piffko J. Prognostic and predictive factors in oral cancer: the role of the invasive tumour front. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 291-298.

- (146) Gandour-Edwards R, Trock BJ, Gumerlock P, Donald PJ. Heat shock protein and p53 expression in head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 610-615.
- (147) Ito T, Kawabe R, Kurasono Y, et al. Expression of heat shock proteins in squamous cell carcinoma of the tongue: an immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med* 1998; 27: 18-22.
- (148) Mese H, Sasaki A, Nakayama S, et al. Prognostic significance of heat shock protein 27 (HSP27) in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2002; 9: 341-344.
- (149) Leonardi R, Pannone G, Magro G, Kudo Y, Takata T, Lo Muzio L. Differential expression of heat shock protein 27 in normal oral mucosa, oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2002; 9: 261-266.
- (150) Lo Muzio L, Leonardi R, Mariggio MA, et al. HSP 27 as possible prognostic factor in patients with oral squamous cell carcinoma. *Histol Histopathol* 2004; 19: 119-128.
- (151) Suzuki H, Sugimura H, Hashimoto K. Overexpression of heat shock protein 27 is associated with good prognosis in the patient with oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007; 45: 123-129.
- (152) Wang A, Liu X, Sheng S, et al. Dysregulation of heat shock protein 27 expression in oral tongue squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2009; 9: 167.
- (153) Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer en la Comunidad de Madrid. Manual de criterios de codificación y del proceso de registro de los casos en los registros de tumores hospitalarios: Registro General. Estándares y diccionario de los datos. Oficina regional de coordinación oncológica CM, editor. Versión 5. Madrid, SIDC/ORCO, Consejería de Sanidad CM. 2/2006.
- (154) Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM et al. Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. Tercera edición. 2003. Washington, Organización Panamericana de la salud. Publicación Científica y Técnica.
- (155) The international cancer patient data exchange system: system manual: a project of the Committee on International Collaborative Activities (CICA). Guinee VF, editor. 1982. Geneva: International Union Against Cancer. UICC technical report series; v. 68.
- (156) Curado MP, Okamoto N, Ries LAG, Sreplung H, Young J et al. International rules for multiple primary cancers (ICD-O Third Edition). 2004. Lyon, IARC; WHO; IACR; ENCR.
- (157) Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlader N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/.
- (158) Romera Garrido PL. Epidemiología del cáncer de esófago en hospitales públicos de la Comunidad Autónoma de Madrid. Análisis de supervivencia. Tesis doctoral. UCM, Madrid 2008.

- (159) Cabrera Cabrera JA. Epidemiología descriptiva y análisis de supervivencia del cáncer de vejiga en hospitales públicos de Madrid. Tesis Doctoral. UCM, Madrid 2009.
- (160) Espinosa Urbina J. Epidemiología descriptiva de los tumores del sistema nervioso central en niños en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid: análisis de supervivencia. Tesis doctoral. UCM, Madrid 2009.
- (161) García Rosado MV. Epidemiología del cáncer de mama en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid: análisis de supervivencia. Tesis doctoral. UCM, Madrid 2008.
- (162) Rodríguez Arrevola NI. El linfoma no hodgkiano en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid: análisis de supervivencia. Tesis doctoral. UCM, Madrid 2010.
- (163) García Macarrón J. Epidemiología descriptiva del melanoma cutáneo en hospitales públicos de la Comunidad Autónoma de Madrid: análisis de supervivencia. Tesis doctoral. UCM, Madrid 2008.
- (164) López Figueras A. Epidemiología del cáncer de ovario en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense, 2010.
- (165) Cancela Rivas G. Cáncer de hígado en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense, 2010.
- (166) Statistical Package for the Social Sciences, SPSS 19 for Windows. Illinois, USA: Inc Chicago 2010 (Licencia de red de la Universidad Complutense de Madrid).
- (167) Kaplan ES, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
- (168) Carrasco J. El análisis estadístico de la supervivencia. Madrid: editorial ciencia 3, S.A., 1990.
- (169) Lee E. Nonparametric method of estimating survival function. *Statistical Methods for Survival Data Analysis*. New York: Wiley-Interscience Publication, 1992.
- (170) Lee E. Identification of prognostic factors related to survival time. *Statistical methods for survival data analysis*. New York: Wiley-Interscience Publication, 1992: 243-280.
- (171) Walter SD, Feinstein AR, Wells CK. Coding ordinal independent variables in multiple regression analyses. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 319-323.
- (172) Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 5: v128-149.
- (173) Pitman KT, Johnson JT, Wagner RL, Myers EN. Cancer of the tongue in patients less than forty. *Head Neck* 2000; 22: 297-302.
- (174) Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009; 45: 931-991.

- (175) González Navarro A. Controles de calidad en los registros hospitalarios de la Comunidad Autónoma de Madrid. Tesis doctoral. Madrid: Universidad Complutense 2003.
- (176) Domínguez Gordillo AA. Epidemiología descriptiva del cáncer de labio en la Comunidad Autónoma de Madrid. Análisis de supervivencia. Tesis doctoral. UCM, Madrid 2006.
- (177) Brenner H, Hakulinen T. Long-term cancer patient survival achieved by the end of the 20th century: most up-to-date estimates from the nationwide Finnish cancer registry. *Br J Cancer* 2001; 85: 367-371.
- (178) Peris Bonet R. Registros Hospitalarios: visión general. In: Fundación Científica de la A.E.C.C. (edit): Simposio sobre Registros de Tumores. Madrid, Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer, 1999: 17-24.
- (179) <http://www.eurocare.it/Results/tabid/79/Default.aspx>.
- (180) De Angelis R, Francisci S, Baili P, et al. The EURO CARE-4 database on cancer survival in Europe: data standardisation, quality control and methods of statistical analysis. *Eur J Cancer* 2009; 45: 909-930.
- (181) Types of Registries, SEER's Training Web Site. In: Surveillance Epidemiology and End Results, ed., 2005.
- (182) American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. Springer 2001.
- (183) Zigon G, Berrino F, Gatta G, et al. Prognoses for head and neck cancers in Europe diagnosed in 1995-1999: a population-based study. *Ann Oncol*; 22: 165-174.
- (184) British Dental Association. Opportunistic oral cancer screening. Occasional paper No 2000;6.
- (185) El-Husseiny G, Kandil A, Jamshed A, et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue: an analysis of prognostic factors. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38: 193-199.
- (186) Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 8-31, 31.
- (187) Herranz Gonzalez-Botas J, Vazquez Barro C, Lopez Amado M, Martinez Moran A, Chao Vieites J. [Factors affecting local and regional control and survival of carcinomas of the tongue and floor of mouth]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002; 53: 32-38.
- (188) Haddadin KJ, Soutar DS, Webster MH, Robertson AG, Oliver RJ, MacDonald DG. Natural history and patterns of recurrence of tongue tumours. *Br J Plast Surg* 2000; 53: 279-285.
- (189) Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Ochoa-Carrillo FJ, et al. Cancer of the mobile tongue in Mexico. A retrospective study of 170 patients. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31B: 37-40.
- (190) Rao DN, Shroff PD, Chattopadhyay G, Dinshaw KA. Survival analysis of 5595 head and neck cancers--results of conventional treatment in a high-risk population. *Br J Cancer* 1998; 77: 1514-1518.
- (191) Rautava J, Luukkaa M, Heikinheimo K, Alin J, Grenman R, Happonen RP. Squamous cell carcinomas arising from different

- types of oral epithelia differ in their tumor and patient characteristics and survival. *Oral Oncol* 2007; 43: 911-919.
- (192) Shemen LJ, Klotz J, Schottenfeld D, Strong EW. Increase of tongue cancer in young men. *Jama* 1984; 252: 1857.
 - (193) Macfarlane GJ, Boyle P, Scully C. Rising mortality from cancer of the tongue in young Scottish males. *Lancet* 1987; 2: 912.
 - (194) Depue RH. Rising mortality from cancer of the tongue in young white males. *N Engl J Med* 1986; 315: 647.
 - (195) Davis S, Severson RK. Increasing incidence of cancer of the tongue in the United States among young adults. *Lancet* 1987; 2: 910-911.
 - (196) Myers JN, Elkins T, Roberts D, Byers RM. Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 44-51.
 - (197) Schantz SP, Yu GP. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973-1997, with a special analysis for tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 268-274.
 - (198) Annertz K, Anderson H, Biorklund A, et al. Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia, with special reference to young adults. *Int J Cancer* 2002; 101: 95-99.
 - (199) Macfarlane GJ, Boyle P, Evstifeeva TV, Robertson C, Scully C. Rising trends of oral cancer mortality among males worldwide: the return of an old public health problem. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 259-265.
 - (200) Iype EM, Pandey M, Mathew A, Thomas G, Sebastian P, Nair MK. Oral cancer among patients under the age of 35 years. *J Postgrad Med* 2001; 47: 171-176.
 - (201) Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RC. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. *Cancer* 2005; 103: 1843-1849.
 - (202) Byers RM. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients less than thirty years of age. *Am J Surg* 1975; 130: 475-478.
 - (203) McGregor GI, Davis N, Robins RE. Squamous cell carcinoma of the tongue and lower oral cavity in patients under 40 years of age. *Am J Surg* 1983; 146: 88-92.
 - (204) Newman AN, Rice DH, Ossoff RH, Sisson GA. Carcinoma of the tongue in persons younger than 30 years of age. *Arch Otolaryngol* 1983; 109: 302-304.
 - (205) Kuriakose M, Sankaranarayanan M, Nair MK, et al. Comparison of oral squamous cell carcinoma in younger and older patients in India. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1992; 28B: 113-120.
 - (206) Mackenzie J, Ah-See K, Thakker N, et al. Increasing incidence of oral cancer amongst young persons: what is the aetiology? *Oral Oncol* 2000; 36: 387-389.
 - (207) Atula S, Grenman R, Laippala P, Syrjanen S. Cancer of the tongue in patients younger than 40 years. A distinct entity? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 1313-1319.
 - (208) Venables CW, Craft IL. Carcinoma of the tongue in early adult life. *Br J Cancer* 1967; 21: 645-650.

- (209) Amsterdam JT, Strawitz JG. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young adults. *J Surg Oncol* 1982; 19: 65-68.
- (210) Duroux S, Michelet V, Majoufre C, Siberchicot F, Pinsolle J. [Carcinoma of the oral cavity in adults less than 30 years of age]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1996; 97: 225-228.
- (211) Yeole BB, Sankaranarayanan R, Sunny MSL, Swaminathan R, Parkin DM. Survival from head and neck cancer in Mumbai (Bombay), India. *Cancer* 2000; 89: 437-444.
- (212) Vered M, Dayan D, Dobriyan A, et al. Oral tongue squamous cell carcinoma: recurrent disease is associated with histopathologic risk score and young age. *J Cancer Res Clin Oncol*; 136: 1039-1048.
- (213) Tan EH, Adelstein DJ, Droughton ML, Van Kirk MA, Lavertu P. Squamous cell head and neck cancer in nonsmokers. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 146-150.
- (214) Izarzugaza MI, Esparza H, Aguirre JM. Epidemiological aspects of oral and pharyngeal cancers in the Basque Country. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 521-526.
- (215) Siegelmann-Danieli N, Hanlon A, Ridge JA, Padmore R, Fein DA, Langer CJ. Oral tongue cancer in patients less than 45 years old: institutional experience and comparison with older patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 745-753.
- (216) Manuel S, Raghavan SK, Pandey M, Sebastian P. Survival in patients under 45 years with squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32: 167-173.
- (217) Garavello W, Spreafico R, Gaini RM. Oral tongue cancer in young patients: a matched analysis. *Oral Oncol* 2007; 43: 894-897.
- (218) Jones JB, Lampe HB, Cheung HW. Carcinoma of the tongue in young patients. *J Otolaryngol* 1989; 18: 105-108.
- (219) Callery CD, Spiro RH, Strong EW. Changing trends in the management of squamous carcinoma of the tongue. *Am J Surg* 1984; 148: 449-454.
- (220) Kari S, Alho OP, Jokinen K, Hyryn Kangas K, Laara E. Carcinoma of the oral tongue in northern Finland: trends in overall incidence and patient and tumour characteristics. *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 480-483.
- (221) Muir C, Weiland L. Upper aerodigestive tract cancers. *Cancer* 1995; 75: 147-153.
- (222) Ildstad ST, Tollerud DJ, Bigelow ME, Remensnyder JP. Squamous cell carcinoma of the head and neck at the Massachusetts General Hospital: a comparison of biologic characteristics in men and women. *Surgery* 1986; 99: 7-14.
- (223) Moore SR, Johnson NW, Pierce AM, Wilson DF. The epidemiology of tongue cancer: a review of global incidence. *Oral Dis* 2000; 6: 75-84.
- (224) Mashberg A, Merletti F, Boffetta P, et al. Appearance, site of occurrence, and physical and clinical characteristics of oral carcinoma in Torino, Italy. *Cancer* 1989; 63: 2522-2527.
- (225) Shah JP, Johnson N.W., Batsakis J.G., editors. *Oral Cancer*. London, UK, 2003.

- (226) Gartner LP. Oral anatomy and tissue types. *Semin Dermatol* 1994; 13: 68-73.
- (227) Muir CS, Percy C. Clasificación y codificación de las neoplasias. In: Jensen OM, Parkin DM (eds.): *Registros de cáncer. Principios y métodos*. Lyon: Agencia Internacional de Investigación sobre el cáncer (IARC): 77-98.
- (228) Day GL, Blot WJ. Second primary tumors in patients with oral cancer. *Cancer* 1992; 70: 14-19.
- (229) Carr RJ, Langdon JD. Multiple primaries in mouth cancer--the price of success. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1989; 27: 394-399.
- (230) Berrino F, Gatta G. Variation in survival of patients with head and neck cancer in Europe by the site of origin of the tumours. *Eur J Cancer* 1998; 34: 2154-2161.
- (231) <http://training.seer.cancer.gov/coding/neoplasms/>.
- (232) Warren S, Gates O. Multiple malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *American Journal of Cancer* 1932; 16: 1358-1414.
- (233) Franceschi D, Gupta R, Spiro RH, Shah JP. Improved survival in the treatment of squamous carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 1993; 166: 360-365.
- (234) Decroix Y, Ghossein NA. Experience of the Curie Institute in treatment of cancer of the mobile tongue: I. Treatment policies and result. *Cancer* 1981; 47: 496-502.
- (235) Krupala JL, Gianoli GJ. Carcinoma of the oral tongue. *J La State Med Soc* 1993; 145: 421-422, 425-426.
- (236) O'Brien CJ, Lahr CJ, Soong SJ, et al. Surgical treatment of early-stage carcinoma of the oral tongue--wound adjuvant treatment be beneficial? *Head Neck Surg* 1986; 8: 401-408.
- (237) Hareyama M, Nishio M, Saito A, et al. Results of cesium needle interstitial implantation for carcinoma of the oral tongue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 29-34.
- (238) Pernot M, Malissard L, Hoffstetter S, et al. The study of tumoral, radiobiological, and general health factors that influence results and complications in a series of 448 oral tongue carcinomas treated exclusively by irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 673-679.
- (239) Mazon JJ, Crook JM, Benck V, et al. Iridium 192 implantation of T1 and T2 carcinomas of the mobile tongue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1369-1376.
- (240) Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, et al. Carcinoma of the oral tongue: a comparison of results and complications of treatment with radiotherapy and/or surgery. *Head Neck* 1994; 16: 358-365.
- (241) Yamazaki H, Inoue T, Yoshida K, et al. Brachytherapy for early oral tongue cancer: low dose rate to high dose rate. *J Radiat Res (Tokyo)* 2003; 44: 37-40.
- (242) Micheli A, Baili P, Quinn M, Mugno E, Capocaccia R, Grosclaude P. Life expectancy and cancer survival in the EURO CARE-3 cancer registry areas. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 5: v28-40.

- (243) Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, Robinson RA, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 951-962.
- (244) Berrino F, De Angelis R, Sant M, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 773-783.
- (245) Survival of cancer patients in Europe. The Eurocare-4 study. <http://www.eurocare.it/Portals/0/CDEU4/Forms/SA9599.aspx>.
- (246) Levy R, Segal K, Hadar T, Shvero J, Abraham A. Squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17: 330-334.
- (247) Sathyan KM, Sailasree R, Jayasurya R, et al. Carcinoma of tongue and the buccal mucosa represent different biological subentities of the oral carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 601-609.
- (248) Yamazaki H, Inoue T, Koizumi M, et al. Age as a prognostic factor for late local recurrence of early tongue cancer treated with brachytherapy. *Anticancer Res* 1997; 17: 4709-4712.
- (249) Friedlander PL, Schantz SP, Shaha AR, Yu G, Shah JP. Squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: a matched-pair analysis. *Head Neck* 1998; 20: 363-368.
- (250) Randall CJ, Shaw HJ. Malignant tumours of the tongue in young adults. Experience of a secondary referral centre. *J Laryngol Otol* 1986; 100: 1295-1298.
- (251) Martin-Granizo R, Rodriguez-Campo F, Naval L, Diaz Gonzalez FJ. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients younger than 40 years. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117: 268-275.
- (252) Sarkaria JN, Harari PM. Oral tongue cancer in young adults less than 40 years of age: rationale for aggressive therapy. *Head Neck* 1994; 16: 107-111.
- (253) Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people--a comprehensive literature review. *Oral Oncol* 2001; 37: 401-418.
- (254) Vargas H, Pitman KT, Johnson JT, Galati LT. More aggressive behavior of squamous cell carcinoma of the anterior tongue in young women. *Laryngoscope* 2000; 110: 1623-1626.
- (255) Martinez-Conde R, Aguirre JM, Burgos JJ, Rivera JM. Clinicopathological factors in early squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth, in Biscay (the Basque Country, Spain). *Med Oral* 2001; 6: 87-94.
- (256) <http://www.eurocare.it/Portals/0/CDEU4/Forms/SA9599.aspx>.
- (257) American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. Atlanta, 2007.
- (258) Ng SK, Kabat GC, Wynder EL. Oral cavity cancer in non-users of tobacco. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 743-745.
- (259) UICC. TNM classification of malignant tumors. Berlin: Springer-Verlag, 1987
- (260) Pindborg J, Reichart P, Smith C, van der Waal I. Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. 2nd edn.: World Health Organization: Springer-Verlag, 1997.

- (261) Kurokawa H, Zhang M, Matsumoto S, et al. The high prognostic value of the histologic grade at the deep invasive front of tongue squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 329-333.

ANEXOS

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ANOVA	<i>Analysis of variance</i>
APC	Cambio porcentual anual (<i>Annual Percentage change</i>)
Ca.	Carcinoma
CCE	Carcinoma de células escamosas
CHART	<i>Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy</i>
CIE	Clasificación internacional de enfermedades
CIE-O3	Clasificación internacional de enfermedades aplicada a oncología, tercera versión
CM	Comunidad de Madrid
COCE	Carcinoma oral de células escamosas
Cx	Cirugía
DE	Desviación estándar
GM-CSF	<i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
HSP	Proteínas de choque térmico (<i>Heat Shock Proteins</i>)
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IC	Intervalo de confianza
ICPDES	<i>International Cancer Patient Data Exchange System</i>
IDO	<i>indolamine-2,3-dioxygenase</i>
IFG	<i>Invasive Front Grading Score</i>
iNOS	<i>inductible nitric oxide synthase</i>
KCR	<i>Kentucky Cancer Registry</i>
LRD	Local, Regional y Diseminado
MCP-1	<i>monocyte chemotactic protein 1</i>

MTHPC	metatetrahidroxifeniclorina
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa – <i>Polymerase chain reaction</i>
PET	Tomografía por emisión de positrones
pTNM	TNM patológico
Qx	Quimioterapia
Rx	Radioterapia
SAI	<i>Sine Alter Indicatio</i>
SCC	Carcinoma de células escamosas- <i>Squamous cell carcinoma</i>
SEER	<i>Surveillance, epidemiology and end results</i>
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIDC	Sistema de intercambio de datos de cáncer
SPECT	tomografía computerizada por emisión de fotón único
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TBS	<i>Tris Buffered Saline solution</i>
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor beta</i>
TNF- α	factor de necrosis tumoral alfa
TNM	<i>Tumor, Nodes and Metastasis</i>
TPM	Tumor primario múltiple
UICC	Unión Internacional Contra el Cáncer
VEB	Virus de Epstein-Barr
VHS	Virus Herpes simple
VPH	Virus del papiloma humano
WHO	<i>World Health Organization</i>